

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0606145-1 A2**



(22) Data de Depósito: 06/02/2006

(43) Data da Publicação: 02/06/2009  
(RPI 2004)

(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/20 (2009.01)

(54) Título: **FORMAS FARMACÊUTICAS  
RESISTENTES AO ROMPIMENTO COM LIBERAÇÃO  
SUSTENTADA**

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2005 DE 102005005446.3

(73) Titular(es): Grunenthal GMBH

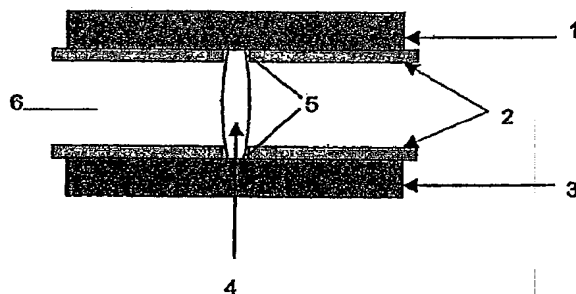
(72) Inventor(es): Arkenau-Maric, Elizabeth, Ashworth, Judy,  
Bartholomaeus, Johannes

(74) Procurador(es): GUERRA ADV.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001027 de 06/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/082099 de 10/08/2006

(57) Resumo: FORMAS FARMACÊUTICAS RESISTENTES AO ROMPIMENTO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA. A invenção refere-se a uma forma farmacêutica que compreende uma substância fisiologicamente eficaz (A) com liberação pelo menos parcialmente sustentada, conforme o caso, um ou vários adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis e um polímero sintético ou natural (e), apresentando a forma farmacêutica uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N.



## **“FORMAS FARMACÊUTICAS RESISTENTES AO ROMPIMENTO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA”**

A presente invenção refere-se a uma forma farmacêutica para ministrar uma substância fisiologicamente eficaz (A), estabilizando-se mecanicamente a forma farmacêutica de tal modo que não pode ser triturada ou pelo menos somente  
5     difícilmente com os métodos habituais, como martelo, moedura, machado etc. A substância (A) libera-se da forma farmacêutica, conforme a invenção, em condições fisiológicas com um perfil pelo menos parcialmente sustentado.

Preparam-se numerosas substâncias fisiologicamente eficazes, como  
10     complementos alimentícios, fármacos etc., como formulações de liberação sustentada, ou seja, diferente das formulações habituais (por exemplo, as denominadas formulações de liberação imediata (“immediate release”)). As substâncias são liberadas no organismo a partir destas formulações retardadas ao longo de um intervalo de tempo comparativamente longo, que freqüentemente é de  
15     várias horas. A liberação da substância a partir da forma farmacêutica por um lado e o metabolismo ou eliminação pelo organismo por outro lado garantem um nível de plasma no sangue relativamente homogêneo da substância ministrada. Em consequência disso, pode-se reduzir freqüentemente a quantidade de unidades de doses que os pacientes devem ingerir por dia, freqüentemente inclusive somente  
20     sendo necessária uma ingesta uma ou duas vezes por dia.

Em determinados casos, as formulações de liberação sustentada também podem diminuir a dimensão dos efeitos secundários da substância. Assim sendo, no caso de alguns fármacos aparecem, por exemplo, fortes efeitos secundários quando é ultrapassada no plasma sangüíneo, pelo menos temporariamente, uma  
25     concentração limite determinada do fármaco. Portanto, os fármacos deste tipo não

são adequados, em geral, para formulações de “liberação imediata”, especialmente quando somente se deseja uma administração duas ou três vezes por dia. Portanto, os fármacos deste tipo ministram-se normalmente como formulações de liberação sustentada, mediante o que se garante uma liberação contínua do princípio ativo e evita-se o surgimento, a curto prazo, de concentrações altas.

No caso das formulações de liberação sustentada, a substância fisiologicamente eficaz é normalmente incluída em uma matriz que controla a liberação e/ou a forma farmacêutica é recoberta com uma película que controla a liberação.

Entretanto, especialmente os pacientes idosos têm freqüentemente dificuldades para ingerir as formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas de gelatina etc. Neste sentido, engasgam-se e, às vezes, desenvolvem aversões marcantes às formas farmacêuticas deste tipo.

Para tratar este problema, desenvolveram-se diferentes aparelhos com cuja ajuda podem ser trituradas ou pulverizadas formas farmacêuticas sólidas (triturador de comprimidos, “*tablet crusher*”). O uso de aparelhos deste tipo é feito, por exemplo, pelo pessoal sanitário em residências de idosos. Então, as formas farmacêuticas não são ministradas às pessoas que precisam atenção sanitária como comprimido etc., mas como pó, por exemplo, para evitar as dificuldades ao engolir os comprimidos.

Entretanto, a trituração das formas farmacêuticas com tais aparelhos é problemática quando no caso das formas farmacêuticas trata-se de formulações de liberação sustentada. No caso normal, a trituração faz concretamente com que seja destruída a estrutura interna da forma farmacêutica, que é responsável pela liberação sustentada, mediante o que se suprime o efeito sustentado. Em

consequência da trituração encurtam-se as vias de difusão das substâncias fisiologicamente eficazes contidas e/ou eliminam-se as barreiras de difusão. Então, uma formulação de liberação sustentada, na qual se deve obter a liberação atrasada com ajuda de uma cobertura de película, depois da trituração ainda apresenta  
5 somente uma pequena proporção percentual de sua superfície sólida com relação à cobertura de película. Em consequência disto, depois da administração libera-se, freqüentemente, toda a substância fisiologicamente eficaz contida originalmente na forma farmacêutica em um tempo relativamente curto, mediante o que se atinge repentinamente uma concentração em plasma comparativamente muito alta da  
10 substância em um intervalo de tempo relativamente curto. A partir das formulações de liberação sustentada originárias transformam-se, deste modo, em formulações de “liberação imediata” (“immediate release”).

Entretanto, dependendo da eficácia fisiológica da substância, isto pode causar efeitos secundários consideráveis, em casos extremos inclusive levar até à morte do  
15 paciente. Exemplos de substâncias com potenciais de risco deste tipo são antiparkinsonianos, antiepilépticos, antidiabéticos, antihipertensores, antiarrítmicos etc.

No caso normal, as pessoas que trituram as formas farmacêuticas para elas mesmas ou para outras não são conscientes destes riscos. Conhecem-se casos de  
20 morte de pacientes que provavelmente podem ser atribuídos a uma pulverização de formulações de liberação sustentada pelas enfermeiras ou enfermeiros. Com relação a outros detalhes pode-se remeter, por exemplo, a J.E. Mitchell, Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update. Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Grittith et al., Tablet Crushing and the  
25 law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003; y J.G. Schier et al, Fatality from

administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine, Ann. Pharmacotherapy 2003.

No caso de crianças pequenas, as formulações de liberação sustentada também podem causar problemas. Assim sendo, as crianças não podem diferenciar  
5 freqüentemente formas farmacêuticas sólidas de doces. Se as crianças encontram tais formas farmacêuticas, por exemplo, porque os seus pais as deixaram na casa por descuido, então existe o risco de que as crianças achem que as formas farmacêuticas são balas e que as coloquem na boca e as mastiguem. Neste sentido, se forem formulações de liberação sustentada contendo um fármaco em uma dose  
10 que é destinada a um adulto, então em um caso deste tipo já há para a criança o perigo de uma sobredose pelas grandes quantidades de fármaco contido. Mas este risco aumenta ainda mais ao mastigar a forma farmacêutica e ao suprimir, com isso, o efeito sustentado associado, devido a que a já, de todas formas, dose muito alta libera-se adicionalmente também inclusive em um intervalo de tempo muito curto,  
15 que já traria consigo riscos consideráveis para um adulto, mas que para uma criança pode ter consequências muito mais drásticas.

Mastigar formulações de liberação sustentada também pode levar, no caso de adultos, a uma sobredose da substância contida. Assim sendo, os adultos mastigam de vez em quando as formas farmacêuticas de forma completamente consciente já  
20 que (freqüentemente por desconhecimento do tipo e do fim de uma formulação de liberação sustentada) esperam delas um efeito desejado mais rápido.

Uma conhecida possibilidade para reduzir o risco derivado de uma trituração das formulações de liberação sustentada consiste em acrescentar à forma farmacêutica antagonistas, ou seja, antídotos ou compostos que levam a reações de  
25 recusa fisiológicas, desenvolvendo, então, o efeito fisiológico destas substâncias

acrescentadas, o que é possível somente quando a forma farmacêutica tritura-se antes da administração. Entretanto, este método tem a desvantagem de que a substância fisiologicamente eficaz é ministrada na forma de liberação não sustentada e que é lançada no organismo adicionalmente com outra substância fisiologicamente eficaz, como, por exemplo, um antídoto, ou desencadeia-se uma reação de recusa, como, por exemplo, vômitos.

Portanto, existe a necessidade de formas de administração farmacêuticas com liberação sustentada que diminuam o risco por sobredose, de tal modo que se possa prescindir de antídotos etc.

Portanto, o objetivo da invenção baseia-se em produzir uma forma farmacêutica que libere de forma sustentada uma substância fisiologicamente eficaz, mas que diminua o risco de sobredose, especialmente em consequência de uma manipulação inadequada da forma farmacêutica, como mastigação, moedura, esmagamento etc.

Encontrou-se de forma surpreendente que este objetivo atinge-se mediante uma forma farmacêutica que compreende:

- uma substância fisiologicamente eficaz (A) com pelo menos liberação parcialmente sustentada (= componente (A));
  - conforme o caso, um ou mais adjuvantes fisiologicamente compatíveis (B) (= componente (B)); e
  - um polímero natural ou sintético (C) (= componente (C));
- apresentando a forma farmacêutica uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção apresenta uma resistência mecânica ao longo de um amplo intervalo de temperatura, além da resistência ao

rompimento, conforme o caso, também dureza e resistência ao choque suficientes de modo que praticamente não pode ser triturada ou pulverizada mastigando-a, esmagando-a, martelando-a etc., nem com ajuda de aparelhos que podem ser obtidos comercialmente para a pulverização de forma farmacêuticas habituais. Neste  
5 sentido, isto não se obtém necessariamente mediante a dureza da forma farmacêutica. Assim sendo, especialmente a sua resistência ao choque também pode fazer com que a forma farmacêutica de acordo com a invenção possa se deformar, concretamente em consequência de uma ação mecânica do exterior, como, por exemplo, com ajuda de um martelo, mas neste caso não se decompõe  
10 em vários fragmentos. Então, não ocorre a trituração em si quando a forma farmacêutica é esfriada a seguir para aumentar a sua fragilidade, como, por exemplo, a temperaturas inferiores a  $-25^{\circ}\text{C}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$ , ou, por exemplo, em nitrogênio líquido.

Em consequência disto, mantém-se a liberação sustentada e evita-se  
15 eficazmente uma sobredose em consequência de uma manipulação inadequada da forma farmacêutica.

Por liberação sustentada entende-se preferivelmente, de acordo com a invenção, um perfil de liberação no qual a substância fisiologicamente eficaz é liberada com o objetivo de um alongamento do efeito terapêutico ao longo de um  
20 período de tempo mais longo, com uma diminuição da frequência de ingestão. Isto obtém-se especialmente no caso de administração peroral. A expressão “com pelo menos liberação parcialmente sustentada” compreende, de acordo com a invenção, qualquer tipo de formas farmacêuticas que garantem uma liberação alterada das substâncias fisiologicamente eficazes contidas nas mesmas. No caso das formas  
25 farmacêuticas, trata-se, preferivelmente, de formas farmacêuticas recobertas ou não

recobertas que são produzidas com adjuvantes especiais, de acordo com procedimentos especiais ou mediante a combinação de ambas as possibilidades, para alterar especificamente a velocidade de liberação ou o local de liberação. Com relação ao decorrer temporário da liberação, no caso das formas farmacêuticas de acordo com a invenção estão compreendidos os seguintes tipos: liberação retardada (extended release, delayed release), liberação de ação repetida (repeat action release), liberação prolongada (prolonged release) e liberação sustentada (sustained release). Com relação a outros detalhes, pode-se remeter, por exemplo, a K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6ª edição, WVG Stuttgart, 1999.

Em uma forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção libera, em condições fisiológicas, depois de 5 horas, no máximo 99%, mais preferivelmente no máximo 50%, mais preferivelmente no máximo 40% e especialmente no máximo 30% da substância (A). Neste sentido, prefere-se especialmente que a forma farmacêutica não contenha, neste caso, cloridrato de tramadol nem cloridrato de oxicodona, mais preferivelmente nenhum opióide [N02A] (para o significado de “N02A” vide mais adiante). Neste sentido, a liberação determina-se preferivelmente de acordo com o procedimento normalizado na Farmacopéia européia, preferivelmente nas condições indicadas no exemplo 1.

Mediante o uso de determinados polímeros em quantidade adequada e em condições adequadas consegue-se, de acordo com a invenção, que a forma farmacêutica apresente uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente pelo menos 500 N (medida como indicado na memória descritiva). Assim, consegue-se evitar de forma eficaz uma trituração, por exemplo, uma pulverização da forma farmacêutica com meios habituais.

Por trituração entende-se, de acordo com a invenção, a pulverização da forma farmacêutica mediante uma força com meios habituais, como, por exemplo, morteiro e mão de morteiro, martelo, maço ou outros meios usuais para a pulverização, também especialmente dispositivos principalmente desenvolvidos para tanto (tritador de comprimidos), não podendo ultrapassar uma proporção de finos conforme o presente caso (tamanho de partícula igual ou inferior a 0,3 mm) de 5% em peso.

Portanto, a forma farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para evitar a sobredose de substâncias fisiologicamente eficazes, especialmente de complementos alimentícios e fármacos que são produzidos em formulações de liberação sustentada. Neste sentido, também pode-se prescindir de antídotos, substâncias irritantes etc. Além de impedir as sobredoses e os riscos associados a isto para os pacientes, as formas farmacêuticas de acordo com a invenção garantem, ainda, que são mantidas as vantagens restantes da formulação de liberação sustentada, como, por exemplo, uma liberação uniforme ao longo de um período de tempo mais longo, e que não podem ser suprimidos bruscamente.

Para atingir a resistência ao rompimento necessária da forma farmacêutica de acordo com a invenção utiliza-se pelo menos um polímero (C) sintético ou natural, que contribui de forma decisiva para aumentar a resistência ao rompimento da forma farmacêutica. A resistência ao rompimento da forma farmacêutica é de pelo menos 400 N, determinando-se a resistência ao rompimento de acordo com os métodos indicados na memória descritiva. Em uma forma de realização preferida, a resistência ao rompimento da forma farmacêutica é de pelo menos 500 N, mais preferivelmente de pelo menos 600 N, mais preferivelmente de pelo menos 700 N, mais preferivelmente ainda de pelo menos 800 N, mais preferivelmente ainda de

pelo menos 900 N, mais preferivelmente de pelo menos 1000 N e especialmente de pelo menos 1100 N.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção contém preferivelmente pelo menos um polímero (C) selecionado do grupo que consta de poli(óxido de alquilenos), preferivelmente poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), polietileno, polipropileno, poli(cloreto de vinila), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, poli(hidroxiácidos graxos), como, por exemplo, poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxi valeriânico), policaprolactona, poli(álcool vinílico), poliesteramida, poli(succinato de etileno), polilactona, poliglicólida, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, poliacetal (por exemplo, polissacarídeos, conforme o caso, em cadeias laterais modificadas), poli(lactida-glicólida), polilactona, poliglicólido, poliortoester, polianidrido, polímero de bloco de polietilenoglicol e poli(tereftalato de butileno) (Polyactive®), polianidrido (Polifeprosan), seus copolímeros e misturas de pelo menos dois dos polímeros mencionados.

Preferem-se poli(óxidos de alquilenos) termoplásticos de alto peso molecular. Preferem-se especialmente poli(óxidos de etileno) de alto peso molecular com peso molecular ( $M_w$ ) preferivelmente médio em peso ou peso molecular médio em viscosidade ( $M_\eta$ ) de pelo menos  $0,5 \cdot 10^6$  g/mol, preferivelmente de pelo menos  $1,0 \cdot 10^6$  g/mol, de modo mais preferível de pelo menos  $2,5 \cdot 10^6$  g/mol, de modo ainda mais preferível de pelo menos  $5,0 \cdot 10^6$  g/mol, mais preferivelmente de pelo menos  $7,5 \cdot 10^5$  g/mol e especialmente de pelo menos  $10 \cdot 10^6$  g/mol, preferivelmente de  $1,0$  a  $15 \cdot 10^6$  g/mol. O perito conhece métodos adequados de como podem ser determinados o  $M_w$  ou  $M_\eta$ . Preferivelmente, a determinação de  $M_\eta$  é feita mediante medições reológicas e a determinação de  $M_w$  mediante cromatografia de permeação

em gel (CPG) em fases adequadas.

Os polímeros (C) apresentam, a 25°C, preferivelmente uma viscosidade de 4.500 a 17.600 cP, medida em uma dissolução aquosa 5% em peso com ajuda de um viscosímetro Brookfield, modelo RVF (parafuso nº 2 / velocidade de rotação 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida em uma dissolução aquosa 2% em peso com ajuda do viscosímetro mencionado (parafuso nº 1 ou 3 / velocidade de rotação 10 rpm) ou de 1.650 a 10.000 cP, medida em uma dissolução aquosa 1% em peso com ajuda do viscosímetro mencionado (parafuso nº 2 / velocidade de rotação 2 rpm).

O polímero (C) utiliza-se preferivelmente como pó. Pode ser solúvel em água.

10 Preferivelmente, o polímero (C) utiliza-se em uma quantidade de pelo menos 20% em peso, mais preferivelmente de pelo menos 30% em peso, ainda mais preferivelmente de pelo menos 40% em peso, mais preferivelmente pelo menos 50% em peso e especialmente pelo menos 60% em peso, com relação ao peso total da forma farmacêutica.

15 A forma farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para a administração de várias substâncias fisiologicamente eficazes (A) em uma forma farmacêutica. Preferivelmente, a forma farmacêutica somente contém uma determinada substância fisiologicamente eficaz (A), preferivelmente um complemento alimentício ou um fármaco (= princípio ativo farmacêutico).

20 Em uma forma de realização preferida da forma farmacêutica de acordo com a invenção, não contém nenhuma substância psicotropicamente eficaz. O perito sabe quais substâncias têm efeito psicotrópico. Comumente, as substâncias que influenciam em processos psíquicos têm efeito psicotrópico, ou seja, um efeito específico em funções psíquicas. Portanto, as substâncias com efeito psicotrópico  
25 podem influenciar no ânimo, estimular ou acalmar. Para os fins da memória

descritiva, entre as substâncias com efeito psicotrópico constam especialmente opióides, estimulantes, tranqüilizantes (barbitúricos e benzodiazepinas) e outros anestésicos. Preferivelmente, no caso de substâncias com efeito psicotrópico trata-se de substâncias que, especialmente no caso de um tipo não convencional de administração (especialmente com o propósito de um uso fraudulento), em  
5 comparação com a aplicação oral convencional, provocam uma distribuição acelerada do princípio ativo com o resultado desejado para o farmacodependente, concretamente o “barato”. Este “barato” pode ser obtido, por exemplo, quando a forma farmacêutica em pó aplica-se por via nasal, ou seja, aspira-se. Preferem-se as  
10 substâncias com efeito psicotrópico, substâncias tais que (no caso de dosagem correspondente, forma farmacêutica e tipo de administração) influenciem na capacidade de entendimento humana e/ou percepção sensorial de tal modo que sejam basicamente adequadas para um uso fraudulento.

Os seguintes opióides, tranqüilizantes ou outros analgésicos são substâncias  
15 com efeito psicotrópico e, portanto, preferivelmente de acordo com a invenção não estão contidas na forma farmacêutica: alfentanil, alobarbitol, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, anfepramona, anfetamina, amobarbital, anileridina, apocodeína, barbital, bemidona, benzilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanil, catina / D-norpseudoefedrina,  
20 clordiazepóxido, clobazam, clofedanol, clonazepam, clonitazen, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbitol, ciclorfano, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafenilbutirato, dipipanona,  
25 dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de

etila, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fencanfamina, fenetilina, fenpipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, ketazolam, cetobemidona, levacetilmetadol (LAAM),

5 levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina, lofentanil, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metopón, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metanfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanil, 4-metilfentanil, metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilona, metopón, midazolam, modafinil, morfina, mirofina,

10 nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevofanol, normetadona, normorfina, norpipanona, ópio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona, *Papaver somniferum*, papavereto, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina,

15 pinazepam, pipradol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanil, secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis e trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1R,2R,4S)-2-[dimetilamino)metil-4-(p-fluorbenziloxy)-1-(m-

20 metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, (1S,2S)-3(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, preferivelmente como racemato, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenila, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-

25 propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenila, 2-(4-isobutil-fenil)-

propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenila, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenila, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexyl)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzóico, ester 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, bem como compostos estereoisoméricos correspondentes, em cada caso, aos seus derivados correspondentes, enantiômeros, estereoisômeros, diastereômeros e racematos fisiologicamente compatíveis, e os seus derivados fisiologicamente compatíveis, preferivelmente ésteres, éteres ou amidas, e, em cada caso, os seus compostos fisiologicamente compatíveis, especialmente os seus sais e solvatos, de forma especialmente preferida o cloridrato.

Especialmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém preferivelmente nenhuma substância selecionada do grupo que consta de opióides [A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA], barbitúricos [N01AF, N01AG, N03AA], derivados de benzodiazepina [N03AE], agentes para o tratamento da dependência de opiáceos [N07BC], ansiolíticos [N05B], hipnóticos e sedativos [N05C], psicoestimulantes, agentes para o tratamento do transtorno por déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e nootrópicos [N06B], antieméticos [A04A], agentes de emaciação, excluídos os dietéticos [A08A], relaxantes musculares centralmente

eficazes [M03B] e antídotos [V03AB]. Neste sentido, as denominações indicadas entre colchetes correspondem ao índice ATC, como utilizado pela OMS para a classificação de fármacos (estado preferido: janeiro de 2005). Com relação a outros detalhes do índice ATC, remete-se, por exemplo, a U. Fricke, J. Günther, 5 Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Instituto científico de AOK; e Sociedade Farmacêutica Suíça, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18ª edição (31 de janeiro de 2004).

10           Em uma forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém nenhuma substância que irrite a cavidade nasal e/ou faríngea, ou seja, substâncias que no caso da aplicação através da cavidade nasal e/ou faríngea produzem uma reação do organismo que é tão desagradável para o paciente que não requer ou pode continuar a aplicação, por exemplo, um ardor, ou 15 ainda opõe-se à absorção do princípio ativo correspondente de modo fisiológico, por exemplo, mediante aumento da secreção nasal ou espirros. Outros exemplos de substâncias que irritam a cavidade nasal e/ou faríngea são aquelas substâncias que produzem um ardor, uma coceira, um espirro, um aumento da secreção ou uma combinação de pelo menos duas destas irritações. O perito conhece as substâncias 20 correspondentes e as quantidades que devem ser utilizadas normalmente. Assim sendo, algumas das substâncias que irritam a cavidade nasal e/ou faríngea baseiam-se em uma ou em várias substâncias contidas ou uma ou várias partes vegetais de um fármaco de substância picante. Os fármacos de substâncias picantes correspondentes são conhecidos pelo perito e descrevem-se, por exemplo, 25 em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe", do Prof. Dr. Hildebert

Wagner, 2ª edição revisada, editora Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 e seguintes. A descrição correspondente acrescenta-se ao presente documento como referência e serve como parte da revelação.

Além disso, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém  
5 preferivelmente nenhum antagonista para a substância (A) fisiologicamente eficaz, preferivelmente nenhum antagonista frente a substâncias psicotrópicas, especialmente nenhum antagonista frente a opióides. O perito conhece antagonistas adequados para uma substância (A) fisiologicamente eficaz dada e estes podem se apresentar como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente  
10 ésteres ou éteres, ou em cada caso na forma de compostos fisiologicamente compatíveis correspondentes, especialmente na forma de seus sais ou solvatos. Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém nenhum antagonista selecionado do grupo que compreende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexoma, nalorfina ou nalufina, em cada caso, conforme o  
15 caso, na forma de um composto fisiologicamente compatível correspondente, especialmente na forma de uma base, um sal ou solvato; e nenhum neuroléptico, por exemplo, um composto selecionado do grupo que compreende haloperidol, prometacina, *fluofenozina* [flufenazina], perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, *cloroproteaxina* [clorprotixina], zuclopantexol  
20 [zuclopentixol], *flupentexol* [flupentixol], *prítipendil* [protipendil], zotepina, *penperidol* [benperidol], *piparmeron* [pipamperona], *melperol* [melperon] e bromperidol.

Além disso, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém preferivelmente nenhum emético. O perito conhece os eméticos e estes podem se apresentar como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente  
25 ésteres ou éteres, ou, conforme o caso, na forma de compostos fisiologicamente

compatíveis correspondentes, especialmente na forma de seus sais ou solvatos. Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém nenhum emético baseado em uma ou várias substâncias contidas de *Ipecacuanhae radix* (raiz de ipecacuanha), por exemplo, baseado na substância contida emetina, como descrito em “Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe” do Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revisada, editora Gustav Fischer, Stuttgart, Nova York 1982. A descrição bibliográfica correspondente incorpora-se no presente documento como referência e serve como parte da publicação. Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção também não contém nenhuma apomorfina como emético.

Finalmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção também não contém preferivelmente nenhuma substância amarga. Substâncias amargas, bem como as quantidades eficazes para o uso devem ser tomadas do documento US-2003/0064099 A1, cuja publicação correspondente deve servir como publicação da presente solicitação e incorpora-se no presente documento como referência. Exemplos de substâncias amargas são óleos aromáticos, como essência de menta, essência de eucalipto, essência de amêndoa amarga, mentol, aromas frutais, substâncias aromáticas de limões, laranjas, limas, grapefruit ou misturas dos mesmos e/ou benzoato de denatônio.

Portanto, a forma farmacêutica de acordo com a invenção não contém preferivelmente substâncias com efeito psicotrópico, nem as substâncias que irritam a cavidade nasal e/ou faríngea, nem antagonistas para a substância fisiologicamente eficaz (A), nem eméticos, nem substâncias amargas.

Em uma forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção contém como substância fisiologicamente eficaz (A) um complemento

alimentício. Os complementos alimentícios contêm preferivelmente uma ou várias substâncias nutritivas em forma não típica para alimentos, concentrada, dosada. Devem completar a alimentação diária nos casos em que for insuficiente um abastecimento pela alimentação ou se desejar um complemento. Preferivelmente, o  
5 complemento alimentício seleciona-se do grupo que consta de vitaminas, minerais, oligoelementos, enzimas, ácidos graxos, aminoácido e antioxidantes. Os complementos alimentícios especialmente preferidos são vitaminas, provitaminas e seus derivados, especialmente retinol, calcitriol, tocoferol, filoquinona, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina (especialmente nicotinamida), ácido pantoténico,  
10 piridoxal, cobalamina, ácido L-ascórbico, biocitina, biotina e carotenóides.

Em uma forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção contém como substância fisiologicamente eficaz (A), um fármaco (= princípio ativo farmacêutico), que justifica o uso da forma farmacêutica como fármaco e é a causa de sua eficácia. Como fármacos consideram-se na forma  
15 farmacêutica de acordo com a invenção basicamente todos os fármacos conhecidos, podendo-se apresentar os fármacos na forma farmacêutica de acordo com a invenção como tais, na forma dos seus derivados, especialmente ésteres ou éteres, ou, conforme o caso, na forma de compostos fisiologicamente compatíveis correspondentes, especialmente na forma de seus sais ou solvatos, como  
20 racematos ou na forma concentrada de um ou vários estereoisômeros.

De modo especialmente preferido, a forma farmacêutica de acordo com a invenção contém uma substância (A) ou várias substâncias (A) selecionadas do grupo que consta de:

- Agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema digestivo e  
25 do metabolismo [A]; especialmente produtos estomatológicos [A01], agentes para o

tratamento e a prevenção de doenças relacionadas à acidez [A02], agentes para o tratamento e a prevenção de transtornos gastrintestinais funcionais [A03], antagonistas de serotonina 5HT3 [A04AA], anti-histamínicos [A04AB], agentes para o tratamento da vesícula biliar e o fígado [A05], laxantes [A06], antiinfeciosos intestinais [A07A], absorventes intestinais [A07B], eletrólitos com hidratos de carbono [A07C], antiflogísticos intestinais [A07E], antidiarréicos de origem microbiana [A07F], agentes digestivos incluindo enzimas [A09], agentes antidiabéticos [A10], vitaminas [A11], minerais [A12], anabolizantes para uso sistêmico [A14] e agentes para estimular o apetite [A15];

10 - agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sangue e de órgãos hematopoiéticos [B]; especialmente agentes antitrombóticos [B01], anti-hemorrágicos [B02], antianêmicos [B03] e outros agentes hematológicos [B06];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema cardiovascular [C]; especialmente agentes para a terapia cardíaca [C01], anti-hipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotetores [C05], antihipotensivos [C06A], antagonistas dos  $\beta$ -adrenoceptores [C07], agentes que bloqueiam os canais de cálcio [C08], agentes com efeito sobre o sistema renina-angiotensina [C09] e agentes hipolipemiantes [C10];

20 - agentes dermatológicos [D]; especialmente antimicóticos para uso sistêmico [D01B], antipsoriásicos para uso sistêmico [D05B], antiacnéicos para uso sistêmico [D10B];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do aparelho geniturinário e hormônios sexuais [E]; especialmente antiinfeciosos e anti-sépticos ginecológicos [G01], oxitócicos [G02A], simpatomiméticos que inibem as contrações uterinas [G02CA], inibidores da prolactina [G02CB], anticoncepcionais hormonais

25

para uso sistêmico [G03] e agentes urológicos [G04];

- preparados hormonais sistêmicos, excluídos os hormônios sexuais e insulinas [H]; especialmente hormônios hipofisários e do hipotálamo e análogos [H01], corticosteróides para uso sistêmico [H02], preparados tireóideos [H03],  
5 hormônios pancreáticos [H04] e agentes para a regulação da homeostase do cálcio [H05];

- antiinfeciosos para uso sistêmico [J]; especialmente antibióticos para uso sistêmico [J01], antimicóticos para uso sistêmico [J02], agentes contra microbactérias [J04], agentes antivíricos para uso sistêmico [J05], imunosoros e  
10 imunoglobulinas [J06] e vacinas [J07]);

- agentes antineoplásicos e imunomoduladores [L] (especialmente agentes antineoplásicos [L01], agentes para o tratamento endócrino [L02], imunoestimulantes [L03] e imunossupressores [L04];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças musculares e do  
15 sistema ósseo [M]; especialmente antiflogísticos e antirreumáticos [M01], relaxantes musculares que atuam periféricamente [M03A], relaxantes musculares que atuam diretamente [M03C], agentes contra a gota [M04] e agentes para o tratamento de doenças ósseas [M05];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema nervoso  
20 [N]; especialmente ácido salicílico e seus derivados [N02BA], pirazolonas [N02BB], anilidas [N02BE], alcalóides do “corninho de centeio” [N02CA], derivados de corticosteróides [N02CB], agonistas seletivos da serotonina 5HT<sub>1</sub> [N02CC], derivados de hidantoína [N03AB], derivados de oxazolidina [N03AC], derivados de succinimida [N03AD], derivados de carboxamida [N03AF], derivados de ácido graxo  
25 [N03AG], agentes antiparkinsonianos [N04]), antipsicóticos [N05A], antidepressores

[N06A], antidepressivos [N06D], parasimpatomiméticos [N07A] e antiveriginosos [N07C];

- agentes antiparasitários, inseticidas e repelentes [P]; especialmente agentes contra doenças produzidas por “protozoos” [P01], anti-helmínticos [P02] e agentes  
5 contra ectoparasitos, incluídos antiescabióticos, inseticidas e repelentes [P03];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do trato respiratório [R]; especialmente rinológicos [R01], agentes terapêuticos para a garganta e a faringe [R02], agentes para doenças obstrutivas das vias respiratórias [R03], expectorantes, excluídas combinações com antitusivos [R05C] e anti-histamínicos  
10 para uso sistêmico [R06];

- agentes para o tratamento e a prevenção de doenças dos órgãos sensoriais [S]; especialmente otológicos [S02];

- produtos dietéticos em geral [V06] e agentes radioterapêuticos [V10],

correspondendo também no presente documento as denominações indicadas  
15 entre colchetes ao índice ATC, como utiliza-se pela OMS para a classificação de fármacos (estado preferido: janeiro de 2005).

Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção contém uma substância (A) ou várias substâncias (A) selecionadas do grupo que consta de ácido 4-aminometilbenzóico, abacavir, abamectina, abciximab, abibendan, abrina,  
20 acamprosato, acarbose, acebutolol, aceclidina, aceclofenaco, acediasulfona, acemetacina, acenocumarol, acetazolamida, ácido acetoacético, acetildigoxina, acetilandromedol, acetilcisteína,  $\beta$ -acetildigoxina, acetilhistamina, ácido acetilsalicílico, acetiltiocolina, aciclovir, acipimox, acitretina, aclarubicina, aconitina, cloreto de acriflavina, acrivastina, actinoquinol, acilaminopenicilina, adalimumab,  
25 adapaleno, adefovir, dipivoxil de adefovir, adenosina, adenosinfosfato,

adenosintrifosfato, adipiódona, adrenalina, aescina, agalsidase alfa, agalsidase beta, ácido agárico, ajmalina, alanina, albendazol, alcurônio, aldesleucina, aldosterona, alemtuzumab, ácido alendrônico, alfacalcidol, alfuzosina, algeldrato F, alitretinoína, alizaprida, alantoína F, alopurinol, isorodanato de alil, almasilato F, almotriptan,  $\alpha$ -  
5 acetildigoxina, alprenolol, alprostadil, alteplase, glicinato de alumínio F, hidróxido de alumínio F, fosfato de alumínio F, triformiato de alumínio, amantadina, ambazona, ambroxol, brometo de ambutônio, ácido fórmico, amicacina, amidefrina, ácido amidotrizóico, amifostina, amikacina, amilorida, ácido aminoacético, aminoglutetimida, aminofilina, aminoquinurida, amiodarona, amisulprida, amitriptilina,  
10 amitriptilina, amlodipino, amorolfina, amoxicilina, amfotericina B, ampicilina amprenavir, amilmetacresol, nitrito de amila, anagrelida, anakinra, anastrozol, ancrod, anistreplase, antazolina, antitrombina III, apomorfina, apraclonidina, aprepitant, aprindina, aprotinina, arcitumomab, arginina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemeter, articaína, ácido ascórbico, asparagina, L-asparaginase, ácido  
15 aspártico, atazanavir, atenolol, atorvastatina, atosibán, atovaquona, atracúrio, besilato de atracúrio, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, ácido azelaico, azelastina, azidotimidina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, N2-alanil-levoglutamid, ácido p-aminosalicílico, bacampicilina, bacitracina, baclofeno, balsalazida, bambuterol, bametan, bamipina, barbexaclona, sulfato de bário F,  
20 barnidipino, basiliximab, batroxobina, becaplermina, beclometasona, bedamustina [bendamustina], befunolol, bemiparina, benactizina, benazepril, benciclano, bendazaco, bendroflumetiazida, benproperina, benserazida, benzaserida, benzatina, benzatropina, benzbromarona, benzocaína, peróxido de benzoila, benciclano, bencidamina, benzilpenicilina glicolato de benzilfenila, betacaroteno, betahistidina,  
25 betahistina, betametasona, betanecol, betaxolol, cloreto de betanecol, betiatida,

bexaroteno, bezafibrato, brometo de bibenzônio, bicalutamida, bicisato, bifonazol, bimatoprost, biperideno, bisoprolol, bivalirudina, bleomicina, fatores de coagulação VII, VIII, IX, X, XIII, bornapina, bornaprina, bortezomib, bosentano, toxina botulínica tipo B, brimonidina, brinzolamida, brivudina, bromexina, bromocriptina, bromperidol, 5 bromfeniramina, brotizolam, budesonida, budipino, bufexamaco, buflomedil, bumetanida, bunazosina, bufenina, bupivacaina, bupranolol, bupropiona, buserelina, buspirona, busulfano, butalamina, butanilcaína, butenafina, butetamato, butinolina, butizida, butilscolopolamina, 5-clorocarvacrol, inibidor da esterase C1, cabergolina, cadexômero-iodo, cafedrina, calcipotriol, calcitonina, calcitriol, camilofina, 10 candesartan cilexetil, ácido canrenóico, capecitabina, capreomicina, capsaicina, captopril, carazolol, carbaldrato F, carbamazepina, carbasalato de cálcio, carbenoxolona, carbidopa, carbimazol, carbinoxamina, carboplatino, ácido carginómico, ácido carginómico, carmustina, caroverina, carteolol, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefaloridina, cefamandol, cefazolina, 15 cefdinir, cefepima, cefetametpivotal, cefixima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima proxetil, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, celecoxib, celiprolol, certoparina, cetirizina, cetrimida, brometo de cetrimônio, cetorelix, cetuximab, cetilpiridinio, ácido quenodesoxicólico, quinidina, quinina, citrato de quinina-ferro F, 20 tanato de quinina F, clorambucil, cloranfenicol, clorbutinol, clorhexidina, clormidazol, clorobutanol, cloroquina, cloroxilenol, clorfenamina, clorfenesina, clorfenoxamina, clorpromazina, clorproteaxina, clorprotixeno, clortalidona, clortetraciclina, clorzoxazona, colina, condroitinsulfato, gonadotropina coriônica Alfa, gonadotropina coriônica, crisarobina, quimotripsina, cicletanina, ciclopirox, ciclosporina, cidofovir, 25 cilastatina, cilazapril, cimetidina, cinacalcet, cincocaína, cinnarizina, cinolazepam,

ciprofloxacino, cisaprida, besilato de cisatracúrio, cisplatino, citalopram, citicolina,  
 cladribina, claritromicina, ácido clavulânico, clemastina, clenbuterol, clindamicina,  
 clioquinol, clobetasol, clobetasona, clobutinol, clocortolona, ácido clodrônico,  
 clofibrato, clomifeno, clomipramina, clonazepam, clonidina, clopamida, clopidogrel,  
 5 acetato de clostebol, Clostridium botulinum, clotrimazol, cloxiquina, clozapina,  
 cocarboxilase, colchicina, colecalciferol, colesevelam, colestipol, colestiramina,  
 palmitato de colfosceril, colistina, colírio de zinco F, corticorelina, corticotropina,  
 cortisona, cresol, croconazol, ácido cromoglicínico, crotamiton, criofluorano,  
 cumarina, cianamida, cianocobalamina, ciclizina, ciclobutirol, ciclopentolato,  
 10 ciclofosfamida, cicloserina, ciproheptadina, ciproterona, cisteína, citarabina,  
 citarabina, Álcool 2,4-diclorbencílico, 2-dietilaminoetanol, dacarbazina, daclizumab,  
 dactinomicina, dalfopristina, dalteparina, danaparoid, danazol, dantroleno,  
 dapiprazol, dapsona, darbepoetin alfa, darifenacina, daunorubicina, deanol,  
 deanolace [deanol], decarbazina, dectafiór F, deferiprona, deferoxamina, delapril,  
 15 demeclociclina, denaverina, depreotida, dequalinio, desflurano, desipramina,  
 desirudina, deslanósido, desloratadina, desmeninol, desmopresina, desogestrel,  
 desoximetasona, desoxirribonuclease, detajmio, dexametasona, dexclorfeniramina,  
 dexibuprofeno, dexcetoprofeno, dexrazoxano, dextrano, dextrometorfano,  
 diacereína, diacetilmorfina, dibenzepina, dibotermín alfa, diclofenaco, diclofenamida,  
 20 didanosina, dienestrol, dienogest, dietilestilbestrol, difloxacino, diflucortolona,  
 diflunisal, digitoxina, digoxina, dihidralazina, dihidroergocornina, dihidroergocristina,  
 dihidroergocriptina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, dihidrotaquisterol,  
 diisopropilamina, clorazepato dipotásico, diltiazem, dimenhidrinato dimepranol,  
 dimercaprol, dimetilsulfóxido, dimetindeno, selenito dissódico, dinoprost,  
 25 dinoprostona, diosmina, difenhidramina, difenoxilato, difenilpiralina, dipivefrina,

diprofilina, dipiridamol, diisopiramida, monóxido de nitrogênio, distigmina, disulfiram, ditranol, dixirazina, D-norpseudoefedrina, dobesilato de cálcio, dobutamina, docetaxel, dofetilida, dolasetron, domperidona, donepezil, dopamina, dopexamina, dornase alfa, dorzolamida, dosulepina, doxapram, doxazosina, doxepina, 5 doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, drofenina, droperidol, drospirenona, drotrecogina alfa, duloxetina, dutasterida, didrogesterona, N,N'-dihidroxi metiluréia, ebastina, econazol, iodeto de ecotiopato, efalizumab, efavirenz, eflornitina, citrato de ferro III-amônio F, óxido de ferro superparamagnético, elcatonina, eletriptá, emedastina, emeprônio carragenato de emeprônio, emetina, emtricitabina, enalapril, 10 enalaprilato, enflurano, enfuvirtida, enoxacino, enoxaparina, entacapon, efedrina, efedrina racefedrina, epinastina, epinefrina, epirubicina, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoprostenol, eprazinona, eprosartán, eptacog alfa, eptifibatida, eptotermína alfa, erdoesteína, ergocalciferol, ergometrina, ergotamina, ertapenem, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estradiol, estramustina, estriol, 15 estrona, ácido etacrínico, etamivan, etanercept, etacridina, etambutol, etaverina, etinilestradiol, etisterona, etosuximida, ácido etidrônico, etilefrina, etodolaco etofenamato etofibrato etofilina, etomidato etonogestrel, etopósido, etoricoxib, exametazima, exemestano, ezetimiba, 3-fluorotirosina, famciclovir, famotidina, felbamato, felbinaco, felodipino, fenbufen, fendilina, fenofibrato, fenoterol, 20 fenticonazol, fexofenadina, fibrinogênio, fibrinolisina, filgrastim, finasterida, flavoxato, flecainida, flucloxacilina fluconazol, fludarabina, fludesoxiglucose [<sup>18</sup>F], fludrocortisona, ácido flufenamínico, flumazenil, flumetasona, flunarizina, flunisolid, acetônido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluofenozina [flufenazina], dilaurato de fluoresceína, fluoresceína-sódio, fluorometolona, fluorouracil, ácido 25 fluorosfórico, fluorsilano, fluoxetil, fluoxetina, flupentixol, flufenazina, flupirtina,

fluprednidenos, flurbiprofeno, flutamido, fluticasona, flutrimazol, fluvastatina, fluvoxamina, ácido fólico, folitropina alfa, folitropin beta, ácido fólico, fomepizol, fomivirseno, fondaparinux, formestano, formoterol, fosamprenavir, foscarnet, fosfestrol, fosfomicina, fosinopril, fosfenitoína, fotemustina, frameticina, frameticina, 5 frovatriptán, fulvestrant, furosemida, fusafungina, ácido fusídico, ácido fítico, gabapentina, ácido gadobênico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, ácido gadotérico, galantamina, galopamil, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacino, gemcitabina, gemfibrozil, gentamicina, gepefrina, gestodeno, glatiramer, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, glicidona, 10 glicoséptida, glucagon, glutamina, ácido glutâmico, glicopirrónio, brometo de glicopirrónio, ácido glicirretínico, gonadorelina, goserelina, gramicidina, granisetron, grepafloxacino, griseofulvina, G-estrofantina, guayacol, guanetidina, guanfacina, <sup>13</sup>C-uréia, ácido 4-hidroxibutírico, halcinonida, halofantrina, halometasona, haloperidol, halotano, hemo, hematoporfirina, heparina, vacina contra a hepatite B, heptaminol, 15 hexobarbital, hexobendina, hexoprenalina, histamina, histidina, homatropina, homofenazina, albumina humana, hialuronidase, hidralazina, hidrastina, hidroquinona, hidroclorotiazida, hidrocortisona, hidrotalcita F, hidroxocobalamina, hidroxycarbamida, hidroxycloquinona, hidroxycina, hidroxilamina, hidroxiprogesterona, hidroxizina, himecromona, ácido ibandrônico, ibopamina, ibritumomab tiuxetano, 20 ibuprofeno, ibutilida, idarubicina, ifosfamida, iloprost, imatinib, mesilato de imatinib, imidapril, imiglucerase, imipenem, imipramina, imiquimod, imunocianina, indanazolina, indapamida, indinavir, cloreto de índio [<sup>111</sup>In], indobufeno, indometacina, indoramina, infliximab, inosina, insulina, insulina Aspart, insulina Detemir, insulina Glargina, insulina Glulisina, insulina Lispro, interferon alfa, 25 interferon alfa-2b, interferon Alfacon-1, interferon beta, interferon beta-1a, interferon

beta-b, interferon gamma, iobitridol, iodo, iodamida, iodixanol, ioflupano [<sup>123</sup>I],  
iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, iosarcol, iotrolán, ácido iotróxido,  
ioversol, ácido ioxáglico, ácido ioxitalâmico, ipatrópio, irbesartan, irinotecan,  
irinotecán, isepamicina, isoaminil, isoconazol, isoflurano, isoleucina, isoniazida, ácido  
5 isonicotínico, isoprenalina, isosorbida, ácido isospaglúmico, isotretinoína,  
isoxsuprina, isradipino, itraconazol, josamicina, permanganato de potássio,  
kalidinogenase kanamicina, kawaína, kebuzona, ketamina, ketoconazol,  
ketoprofeno, ketorolaco, ketotifeno, collagenase, creosota, labetalol, lacidipino,  
lactitol, lamivudina, lamotrigina, lanreotida, lansoprazol, laronidase, latanoprost,  
10 leflunomida, lenograstim, lepirudina, lercanidipino, letrozol, leucina, leuprorelina,  
levalorfán, levamisol, levetiracetam, levobunolol, levobupivacaína, levocabastina,  
levocetirizina, levodopa, levofloxacino, levofolinato de cálcio, levomepromazina,  
levometadil, levonorgestrel, levopropilhxedrina, levosimendan, levotiroxina,  
lidocaína, lincomicina, lindano, linezolid, liotironina, lisinopril, lisurida, lobelina,  
15 lodoxamida, lofepramina, lomefloxacino, lomustina, lonazolaco, loperamida,  
lopinavir, loratadina, óxido de lorazepam, lornoxicam, losartan, lovastatina,  
lumefantrina, lutropina alfa, limeciclina, linestrenol, lipresina, lisina, magaldrato F,  
pidolato de magnésio, L-aspartato de magnésio, mangafodipir, manidipino,  
maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclofenoxato, mecloxamina, meclozina,  
20 medrogestona, medroxiprogesterona, ácido mefenâmico, mefloquina, megestrol,  
melitraceno, melperol, melperona, melfalan, memantina, menadiona, mepacrina,  
mepartricina, mefenitoína, mepindolol, mepivacaína, mepiramina, mequinol,  
mercaptamina, mercaptopurina, meropenem, mesalazina, mesna, mesterolona,  
mesuximida, metaclazepam, metamizol, metanfetamina, metenolona, acetato de  
25 metenolona, metformina, metantelinio, metazolamida, metenamina, metionina,

metohexital, metotrexato, 5-metoxipsoraleno, 8-metoxipsoraleno, 5-aminolevulinato  
 de metila, brometo de metilbenactizínio, metildopa, metilergometrina,  
 metilprednisolona, metilrosanilínio, metiltestosterona, cloreto de metiltionínio,  
 metisergida, metildigoxina, metipranolol, metoclopramida, metoprolol, metrixeno  
 5 [metixeno], metronidazol, mexiletina, mezlocilina mianserina, miconazol, midodrina,  
 mifepristona, miglitol, miglustato, milnaciprán, milrinona, miltefosina, minociclina,  
 minoxidil, mirtazapina, misoprostol, mitobronitol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona,  
 cloreto de mivacúrio, mivacurônio, mizolastina, moclobemida, moexipril,  
 molgramostim, molsidomina, mometasona, ácido monocloroacético, montelukast,  
 10 moroctocog alfa, moxaverina, moxifloxacino, moxonidina, mupirocina, micofenolato  
 mofetil, nadifloxacino, decanoato de nadrolona, nadroparina cálcio, naftidrofuril,  
 naftifina, nalbufina, nalida, nalmeveno, nalmexona, naloxona, naltrexona, nalufina,  
 nafazolina, 2-naftol, naproxeno, naratriptan, naratriptán, nateglinida, aurotiomalato  
 de sódio, fenilbutirato de sódio, fluoreto de sódio, hialuronato de sódio, iodeto de  
 15 sódio [<sup>131</sup>I] [<sup>131</sup>I], molibdato de sódio [<sup>99</sup>Mo], fenilbutirato de sódio, p-aminobenzoato  
 n-butil, brometo de n-butilescopolamina, nebivolol, nedocromil, nefazodona,  
 nefopam, nelfinavir, neomicina, neostigmina, metilsulfato de neostigmina, netilmicina,  
 nevirapina, n-heptil-2-fenilglicinato, nicardipina, nicergolina, nicetamida, niclosamina,  
 nicoboxil, nicorandil, nicotina, aldeído nicotínico, nicotinamida, resinato de nicotina,  
 20 ácido nicotínico, éster do ácido nicotínico, álcool nicotínico, nifedipino, ácido  
 niflumínico, nilvadipino, nimesulida nimodipino, nimorazol, nimustatina [nimustina],  
 nisoldipino, nitrendipino, óxido nítrico, nitrofurantoína, nitroglicerina, nizatidina, n-  
 metilefedrina, nonacog alfa, nonivamida, noradrenalina, norelgestromina,  
 norepinefrina, noretisterona, norfenefrina, norfloxacino, norgestinato, norgestrel,  
 25 nortriptilina, noscapina, nistatina, cloreto de obidoxima, octafluoropropano, octocog

alfa, octodrina, octreotida, odansetron, ofloxacino, olaflur F, olanzapina, olmesartán  
 medoxomil, olopatadina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetron,  
 opipramol, vacina contra a cólera oral, orciprenalina, orlistat, ornipresina,  
 orfenadrina, oseltamivir, osteogenes proteína 1: Bmp-7, oxaprozina, oxatomida,  
 5 oxcarbazepina, tartrato de oxedrina, oxetacaína, oxiconazol, oxilofrina, oxitrópio,  
 ácido 2-oxo-3-metilbutírico, ácido 2-oxo-3-metilvaleriânico, ácido 2-oxo-3-  
 fenilpropiónico, ácido 2-oxo-4-metilvaleriânico, oxprenolol, oxibuprocaína,  
 oxibuprocaína, oxibutinina, oxibutinina, oxifedrina, oximetazolina, oxitetraciclina,  
 oxitocina, paclitaxel, palinavir, palivizumab, ácido pamidrônico, pancurmio  
 10 [pancurônio], pantoprazol, papaverina, paracetamol, paraldeído, parecoxib,  
 paricalcitol, parnaparina, paromomicina, paroxetina, pefloxacino, pegfilgrastim,  
 peginterferon alfa, pegvisomanto, pemetrexed, penbutolol, penciclovir, penfluridol,  
 penicilamina, penperidol [benperidol], tetranitrato de pentaeritritil, pentamidina,  
 pentetrazol, pentetreotida, polisulfato sódico de pentosano, pentoxifilina,  
 15 pentoxiverina, perazina, ácido perclórico, perflenapent, perflisopent, perflutreno,  
 pergolida, perindopril, perfenazina, fenacetina, fenamazid, fenazona, fenazopiridina,  
 feniramina, fenol, fenolftaleína, fenoxibenzamina, fenoximetilpenicilina  
 fenprocoumon, fentolamina, fenilalanina, fenilbutazona, fenilefrina,  
 fenilpropanolamina, feniltoloxamina, fenitoína, floroglucina, foledrina, ftalilsulfatiazol,  
 20 fenprocoumón, fitomenadiona, fitosterina, ácido pícrico, pilocarpina, pimecrolimus,  
 pimozida, brometo de pinaverio, pindolol, pioglitazona, pipamperona, pipazetato,  
 brometo de pipecurônio, ácido pipemídico, pipenzolato, piperacilina, piprinhidrinato,  
 piracetam, pirarrubicina, pirbuterol, pirenzepina, piritramida, piroxicam, pivmecilinam,  
 pizotifeno, podofilotoxina, polidocanol, policarbofil, fosfato de poliestradiol, polimixina  
 25 B, polimixina-B, ácido poliestirolsulfônico, porfímero, prajmalina, bitratartrato de

prajmalio, pramipexol, pranoprofeno, prasterona, pravastatina, prazepam, prazosina, prednicarbato, prednisolona, prednisona, pregabalina, preglumetacina [proglumetacina], pridinol, prilocaína, primaquina, primidona, pritipendil, procaína, procainamida, procarbamil, procarbazona, prociclidina, progesterona, proglumetacina, 5 proglumida, proguanil, prolina, prometazina, propacetamol, propafenona, propranolol, propicilina, propiverina, propofol, propranolol, propiltiouracil, propifenazona, protamina, sulfato de protamina, proteína C, protipendil, protrombina, protionamida, protirelina, proximetacaína, proxifilina, pseudoefedrina, pulmonal, pirantel, pirazinamida, piridostigmina, brometo de piridostigmina, piridoxina, 3-piridilmetanol, 10 pirimetamina, piritiona-zinco, piritinol, pirogalol, pirvinio, embonato de pirvinio, amidocloreto de mercúrio, quetiapina, quinagolida, quinapril, quinupristina, rabeprazol, racefedrina, raloxifen, raltitrexed, ramipril, ranitidina, rasburicase, raubasina, reboxetina, repaglinida, reproterol, reserpina, resorcina, reteplase, retinol, reviparina, ribavirina, riboflavina, rifabutina, rifampicina, rifamicina, rifaximina, 15 rilmenidina, riluzol, rimexolona, ácido risedrônico, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, rizatriptán, brometo de rocurônio, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, ropivacaína, rosiglitazona, sulfeto de mercúrio F, roxatidina, roxitromicina, salbutamol, ácido salicílico, salmeterol, ácido nítrico, ácido nitroso, salverina, samário [<sup>153</sup>Sm] leixidronam, saquinavir, hexafluoreto de enxofre, escopolamina, 20 selegilina, sulfeto de selênio, serina, sermorelina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sevoflurano, sibutramina, cloreto de prata F, sildenafil, silibinina, simvastatina, sirolimus, dissolução de formaldeído, somatostatina, somatropina, sotalol, ácido espaglúmico, esparteína, espectinomicina, espiamicina, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptodornase, estreptocinase, estreptomicina, 25 ranelato de estrôncio, cloreto de estrôncio, esticnina, sucralfato F, sulbactam,

sulesomab, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfametoxidiazina, sulfametrol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulfisomidina, sulindaco, sulodexido, hexafluoreto de enxofre, sulpirida, sulprostona, sultamicilina, sultiamo, sumatriptan, suxametônio, 5 tacalcitol, tacrolimus, tadalafil, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, taurolidina, tazaroteno, tazobactam, tegafur, teicoplanina, telitromicina, telmisartan, temoporfina, temozolomida, tenecteplase, tenipósido, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terizidona, terlipresina, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracaína, 10 tetracosactida, tetraciclina, tetrafluoroborato-1+, tetrofosmina, tetrizolina, cloreto de talio [<sup>201</sup>Tl], teobromina, teodrenalina, teodrenalina, teofilina, tiamazol, tiamina, tietilperazina, tiocolchicósido, tiopental, tioridazina, tiotepa, treonina, trombina, trombocinase, timol, tirotropina alfa, tiagabina, tianeptina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, ácido tiludrônico, timolol, tinzaparina, tioconazol, tioguanina, brometo de 15 tiotrópio, tirilazad, tirofibán, tisopurina, tizamidina, tizanidina, tobramicina, tocinida, tolazolina, tolbutamida, tolcapone, ácido tolfenâmico, tolmetina, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, toremifeno, tramazolina, trandolapril, ácido tranexâmico, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, tretinoína, triamcinolona, acetônido de triamcinolona, triamtereno, ácido 20 tricloroacético, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trihexifenidil, trimebutina, trimecaína, trimegestona, trimetazidina, trimetoprima, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, triptorelina, tritoqualina, trofosfamida, tromantadina, trometamol, tropicamida, tropisetron, trospio, triptófano, cloreto de tubocurarina, tulobuterol, tiloxapol, tirosina, tirotricina, unoprostona, urapid, urapidil, urocinase, 25 ácido ursodesoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, valina, ácido

valpróico, valsartan, vancomicina, vardenafil, vecurmio [vecurônio], brometo de vercurônio, venlafaxina, verapamil, verteporfina, vigabatrina, viloxacina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, voriconazol, votumumab, peróxido de hidrogênio, nicotinato de xantanol, xipamida, xilometazolina, yohimbina, cloreto de itrio <sup>90</sup>Y, zalcitabina, zaleplon, zanamivir, zidovudina, acetado de zinco dihidratado, cloreto de zinco, citrato de zinco, sulfato de zinco, ziprasidona, zofenopril, ácido zolendrônico, zolmitriptán, zolpidem, tartrato de zolpidem, zopiclona, zotepina, zuclopantexol e zuclopentixol.

Os compostos anteriormente mencionados são nomeados principalmente pelos seus nomes genéricos internacionais (DCI) e são conhecidos pelo perito. Com relação a outros detalhes, pode-se remeter, por exemplo, à Denominação Comum Internacional (DCI) para substâncias farmacêuticas, Organização Mundial de Saúde (OMS).

Adicionalmente, para obter a resistência ao rompimento necessária da forma farmacêutica de acordo com a invenção pode-se utilizar pelo menos uma cera (D) natural, semi-sintética ou sintética (= componente (D)). Preferivelmente são ceras com um ponto de amolecimento de pelo menos 50°C, mais preferivelmente pelo menos 55°C, ainda mais preferivelmente pelo menos 60°C, mais preferivelmente pelo menos 65°C e especialmente pelo menos 70°C. Preferem-se especialmente a cera de carnaúba e a cera de abelhas. Prefere-se muito especialmente a cera de carnaúba. A cera de carnaúba é uma cera natural que se obtém de folhas da palma de carnaúba e apresenta um ponto de amolecimento de pelo menos 80°C. No caso de uso adicional do componente de cera, este utiliza-se junto com pelo menos um polímero (C) em tais quantidades que a forma farmacêutica apresenta uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente de pelo menos 500

N.

Como adjuvantes (B) podem-se utilizar os adjuvantes conhecidos e habituais para a formulação de formas farmacêuticas sólidas. Preferivelmente, estes são plastificantes, como triacetina e polietilenoglicol, preferivelmente um polietilenoglicol de baixo peso molecular, adjuvantes que influenciam a liberação do princípio ativo, preferivelmente polímeros hidrófobos ou hidrófilos, preferivelmente polímeros hidrófilos, de modo muito especialmente preferido hidroxipropilmetilcelulose e/ou antioxidantes. Como materiais para uma matriz hidrófila podem-se utilizar, preferivelmente, polímeros, de modo especialmente preferido éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas. Como materiais para uma matriz utilizam-se de modo muito especialmente preferido etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, ácido poli(met)acrílico e/ou seus derivados, como seus sais, amidas ou ésteres. Como antioxidantes são adequados ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), sais do ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosfórico, vitamina C, vitamina E e seus derivados, bissulfito de sódio, de modo especialmente preferido butilhidroxitolueno ou butilhidroxianisol e  $\alpha$ -tocoferol.

O antioxidante utiliza-se preferivelmente em quantidades de 0,01 a 10% em peso, preferivelmente de 0,03 a 5% em peso, com relação ao peso total da forma farmacêutica.

As formas farmacêuticas de acordo com a invenção caracterizam-se porque, devido a sua resistência ao rompimento, não podem se pulverizar com ajuda dos meios de trituração habituais, como morteiro e mão de morteiro. Deste modo, exclui-se praticamente uma sobredose. Entretanto, para aumentar adicionalmente a resistência ao rompimento da forma farmacêutica, as formas farmacêuticas de

acordo com a invenção podem conter, como adjuvantes (B), outros agentes que aumentam a resistência ao rompimento.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção é preferivelmente sólida e adequada para uma ingestão oral, vaginal ou retal, preferivelmente oral.

5 Preferivelmente não tem a forma de pílula. Em outra forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção encontra-se na forma de comprimido, uma cápsula ou na forma de um sistema terapêutico oral osmótico (OROS). Em uma forma de realização preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresenta-se na forma de comprimido. A forma farmacêutica de acordo com a invenção pode se apresentar de forma multiparticulada, preferivelmente na forma de 10 microcomprimidos, microcápsulas, microgrânulos, granulados, esferas, pérolas ou grânulos, conforme o caso, recheadas em cápsulas ou comprimidas para obter comprimidos. Preferivelmente, as formas multiparticuladas apresentam tamanho ou distribuição de tamanhos no intervalo de 0,1 a 3 mm, de modo especialmente 15 preferido no intervalo de 0,5 a 2 mm. Em função da forma farmacêutica desejada, também utilizam-se, conforme o caso, de forma conjunta, os adjuvantes (B) habituais para a formulação da forma farmacêutica.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção pode ser produzida por diferentes procedimentos que são explicados mais detalhadamente a seguir:

20 O procedimento para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção compreende preferivelmente as seguintes etapas:

(a) misturar o componente (A), conforme o caso, (B), (C), conforme o caso, (D);

(b) conforme o caso, moldar previamente a mistura obtida a partir da etapa

25 (a), preferivelmente com ação de calor e/ou força sobre a mistura obtida a partir de

(a), de modo que a quantidade de calor aportada não seja preferivelmente suficiente para esquentar o componente (C) até o seu ponto de amolecimento;

(c) endurecer a mistura com ação do calor e de força, de tal modo que o aporte de calor possa ocorrer durante e/ou antes da ação da força e a quantidade de calor aportada seja suficiente para esquentar o componente (C) pelo menos até o seu ponto de amolecimento;

(d) conforme o caso, isolar a mistura endurecida;

(e) conforme o caso, moldar a forma farmacêutica; e

(f) conforme o caso, recobrir com uma cobertura de película.

O calor pode ser aportado diretamente ou com ajuda de ultra-sons. A ação de força e/ou o molde da forma farmacêutica podem ocorrer, por exemplo, mediante a formação de comprimidos direta ou com ajuda de prensas extrusoras.

Preferem-se especialmente as seguintes variantes de procedimento:

Variante de procedimento 1:

Nesta forma de realização, a forma farmacêutica de acordo com a invenção é produzida preferivelmente sem o uso de uma prensa extrusora, misturando preferivelmente os componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e, conforme o caso, o componente (D) presente e a mistura resultante, conforme o caso, molda-se graças à força para obter a forma farmacêutica sob ação de calor prévia ou simultânea.

Este aquecimento e a força para produzir a forma farmacêutica ocorrem sem uso de uma prensa extrusora.

A mistura dos componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e, conforme o caso, (D) é feita em um aparelho de mistura conhecido pelo perito. O aparelho de mistura pode ser, por exemplo, uma misturadora de roletes, misturadora com agitação, misturadora-cortadora ou misturadora forçada.

A mistura resultante molda-se preferivelmente de forma direta graças à força para obter a forma farmacêutica de acordo com a invenção sob ação de calor prévia ou simultânea. Por exemplo, a mistura pode-se moldar mediante formação de comprimidos direta para obter comprimidos. No caso de uma formação de comprimidos direta com ação de calor simultânea, com ajuda da ferramenta para formar comprimidos, ou seja, do molde superior, do molde inferior e do troquel, esquentase a mistura que será prensada pelo menos até o ponto de amolecimento do componente (C) de polímero e, então, prensa-se. No caso de uma formação de comprimidos direta, com ação de calor prévia, o produto a ser prensado esquentase diretamente antes da formação de comprimidos pelo menos até a temperatura de amolecimento do componente (C) e, a seguir, prensa-se com ajuda da ferramenta para formar comprimidos.

A mistura resultante a partir dos componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e, conforme o caso, do componente (D) também pode ser granulada em um primeiro momento e depois moldar-se sob uma força para obter a forma farmacêutica de acordo com a invenção, com ação de calor prévia ou simultânea.

Isto ocorre em cada ação de força até que a forma farmacêutica tenha atingido uma dureza de rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente de pelo menos 500 N.

A granulação também pode ser realizada mediante granulação por via úmida ou granulação por fusão em granuladoras conhecidas.

Cada uma das etapas de procedimento mencionadas para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção, especialmente o aquecimento e a força simultânea ou posterior, ocorre sem uso de uma prensa extrusora.

#### Variante de procedimento 2:

Nesta variante de procedimento a forma farmacêutica de acordo com a invenção é produzida mediante termoconformado, com ajuda de uma prensa extrusora, sem que seja observada, neste sentido, uma coloração do produto de extrusão.

5        Para analisar a dimensão da coloração por meio deste modelo por termoconformado, fixa-se, em um primeiro momento, a coloração da mistura dos componentes de partida dos quais consta a forma farmacêutica, sem adição de um componente colorante, como, por exemplo, um pigmento colorante ou um componente colorante próprio (por exemplo,  $\alpha$ -tocoferol). Então, esta composição

10 termoconforma-se de acordo com a invenção realizando-se etapas de procedimento completas que incluem o resfriamento do produto de extrusão sob uma atmosfera de gás inerte. Além disso, como comparação, produz-se a mesma composição depois do mesmo procedimento, mas sem atmosfera de gás inerte. A coloração determina-se a partir da composição de partida da forma farmacêutica produzida de acordo

15 com a invenção e da forma farmacêutica produzida como comparação. A determinação ocorre com ajuda de "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE.UU., edição de 1966. Se a coloração da forma farmacêutica termoconformada de acordo com a invenção apresentar uma coloração com o número de identificação N 9,5, mas, no máximo, uma coloração com o

20 número de identificação 5Y 9/1, o termoconformado classifica-se como "sem coloração". Se a forma farmacêutica apresentar uma coloração com o número de identificação 5Y 9/2 ou superior, determinado de acordo com Munsell Book of Colour, o termoconformado classifica-se como "com coloração".

De modo surpreendente, as formas farmacêuticas de acordo com a invenção

25 não apresentam nenhuma coloração que deva classificá-las de acordo com a

classificação anterior quando é realizado todo o procedimento de produção total, sob uma atmosfera de gás inerte, preferivelmente sob uma atmosfera de nitrogênio com ajuda de uma prensa extrusora para o molde por termoconformado.

Esta variante de acordo com a invenção para a produção de formas  
5 farmacêuticas de acordo com a invenção caracteriza-se porque:

z) misturam-se os componentes (A), conforme o caso (B), (C) e o componente (D), conforme o presente caso,

y) aquece-se a mistura resultante na prensa extrusora pelo menos até o ponto de amolecimento do componente (C) e é extrusado com ação de força pelos orifícios  
10 de saída da prensa extrusora.

x) isola-se o produto de extrusão ainda plástico e molda-se para obter a forma farmacêutica ou

w) molda-se o produto de extrusão isolado esfriado e, conforme o caso, é aquecido novamente para obter a forma farmacêutica,

15 realizando-se as etapas de procedimento y) e x) e, conforme o caso, as etapas de procedimento z) e w) sob atmosfera de gás inerte, preferivelmente atmosfera de nitrogênio.

A mistura dos componentes de acordo com a etapa de procedimento z) também já pode ocorrer na prensa extrusora.

20 A mistura dos componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e, conforme o caso, (D) também pode ocorrer em um aparelho de mistura conhecido pelo perito. O aparelho de mistura pode ser, por exemplo, uma misturadora de roletes, misturadora com agitação, misturadora-cortadora ou misturadora forçada.

De acordo com a invenção, preferivelmente antes da mistura com os outros  
25 componentes, o componente (C) e o componente (D), conforme o caso presente,

dotam-se de um antioxidante. Isto pode ocorrer mediante a mistura de ambos os componentes (C) e o antioxidante, preferivelmente dissolvendo ou suspendendo o antioxidante em dissolvente ligeiramente volátil e misturando homogeneamente esta dissolução ou suspensão com o componente (C) e o componente (D), conforme o presente caso, e o dissolvente elimina-se mediante secagem, preferivelmente sob atmosfera de gás inerte.

A mistura a partir da prensa extrusora aquecida na prensa extrusora até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C), preferivelmente líquida fundida, é extrusada mediante uma boquilha com pelo menos um orifício.

10 Para a realização do procedimento de acordo com a invenção utilizam-se preferivelmente prensas extrusoras habituais, de modo especialmente preferido extrusoras de parafuso que estão equipadas tanto com um quanto com dois parafusos.

A prensa extrusora apresenta preferivelmente pelo menos duas zonas de temperatura, ocorrendo a primeira zona, que é conectada com uma zona de entrada e, conforme o caso, de mistura, o aquecimento da mistura até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C). O fluxo da mistura é preferivelmente de 2,0 kg a 8,0 kg/hora.

Depois do aquecimento até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C), a mistura fundida transporta-se, homogeniza-se, comprime-se e compacta-se adicionalmente com ajuda dos parafusos, de tal forma que imediatamente antes da saída da boquilha da prensa extrusora apresenta uma pressão mínima de 5 bar, preferivelmente de pelo menos 10 bar, e é extrusada pela boquilha como cordão de extrusão ou cordões de extrusão, dependendo de quantos orifícios apresentar a boquilha. Pode-se escolher livremente a geometria da boquilha

ou a geometria dos orifícios. Assim sendo, a boquilha ou os orifícios podem apresentar uma seção transversal redonda, oblonga ou oval, de modo que a seção transversal redonda apresenta preferivelmente um diâmetro de 0,1 mm a 15 mm, a seção transversal oblonga preferivelmente um ajuste longitudinal máximo de 21 mm e uma dilatação transversal de 10 mm. Preferivelmente, a boquilha ou os orifícios têm uma seção transversal redonda. A camisa da prensa extrusora utilizada de acordo com a invenção pode ser aquecida ou esfriada. A atemperação correspondente, ou seja, o aquecimento ou resfriamento, ajusta-se de modo que a mistura a ser extrusada apresente pelo menos uma temperatura média (temperatura do produto) correspondente à temperatura de amolecimento do componente (C) e não aumente acima de uma temperatura na qual podem ocorrer danos à substância fisiologicamente eficaz (A) a ser tratada. A temperatura da mistura a ser extrusada ajusta-se preferivelmente abaixo de 180°C, preferivelmente abaixo de 150°C, mas pelo menos acima da temperatura de amolecimento do componente (C).

Depois da extrusão da mistura fundida e, conforme o caso, o resfriamento do cordão extrusado ou dos cordões extrusados, ocorre, preferivelmente, uma trituração do produto de extrusão. Esta trituração pode ser realizada preferivelmente mediante o corte do produto de extrusão por meio de facas móveis ou rotatórias, cortadoras de jato de água, arames, facas ou com ajuda de cortadoras laser.

Para um armazenamento intermediário ou o armazenamento definitivo do produto de extrusão, conforme o caso, isolado ou da forma final da forma farmacêutica de acordo com a invenção, não é necessária nenhuma atmosfera de gás inerte.

O produto de extrusão isolado pode ser granulado com métodos habituais ou prensado para obter comprimidos para dar à forma farmacêutica a forma final. Mas

também é possível não isolar o produto de extrusão com forma de cordão e moldá-lo com ajuda de roletes de calandragem de movimento contrário que apresentam sobre a sua superfície de giro depressões opostas para obter a forma final, preferivelmente para obter um comprimido e isolar o mesmo com ajuda de métodos habituais.

5           Se o produto de extrusão isolado, conforme o caso, não é moldado imediatamente para obter a forma final, mas esfria-se para o seu armazenamento, então deve-se proporcionar depois do armazenamento uma atmosfera inerte, preferivelmente uma atmosfera de nitrogênio, que deve se manter no caso de um aquecimento do produto de extrusão armazenado até a plastificação e o molde  
10           definitivo para obter a forma farmacêutica.

A força da prensa extrusora sobre a mistura pelo menos plastificada ajusta-se mediante o controle da velocidade de rotação do dispositivo de transporte na prensa extrusora e a sua geometria e mediante o dimensionamento do orifício de saída, de tal modo que na prensa extrusora se forme, preferivelmente antes da extrusão  
15           imediate da mistura plastificada, a pressão necessária para ela. Mediante ensaios preliminares simples podem-se fixar, para a composição respectiva, os parâmetros de extrusão necessários que levam a uma forma farmacêutica com uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente de pelo menos 500 N.

#### Variante de procedimento 3:

20           Nesta variante de procedimento para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção produz-se, em um primeiro momento, uma mistura homogênea de pelo menos o componente (A) e o componente (C) (= aglutinante). A esta mistura ainda pode misturar-se adicionalmente a adjuvantes, como, por exemplo, cargas, plastificantes, lubrificantes ou corantes. Como plastificante utiliza-  
25           se preferivelmente um polietilenoglicol de baixo peso molecular.

A mistura pode ser feita com ajuda de misturadoras habituais.

Por exemplo, como misturadoras são adequadas misturadoras de roletes, que também são conhecidas como misturadoras de queda, tambor ou rotação, misturadora de contêiner, misturadora para barris (misturadora Rhönräd ou misturadora basculante) ou misturadora com agitação, misturadora de cisalhamento, misturadora de circulação forçada, misturadora de grade de arado, misturadora -  
5 misturadora planetária, amassadora Z, amassadora Sigma, misturadora de líquidos ou misturadora intensiva.

A seleção da misturadora adequada depende, entre outros, da capacidade de  
10 corrimento e das forças de coesão do produto misturado.

A seguir, a mistura submete-se a um molde. O molde da mistura, preferivelmente, ocorre mediante compactação, preferivelmente durante ou depois da ação de ultra-sons.

Na ação de ultra-sons prefere-se especialmente que exista um contato direto  
15 entre a mistura e o sonotrodo do aparelho de ultra-sons. De acordo com o procedimento da invenção, utiliza-se preferivelmente um aparelho de ultra-sons como representado na figura 1.

Nesta figura 1 significa (1) a prensa com a qual é aplicada a força necessária, (2) o convertidor, (3) o amplificador, (4) o sonotrodo, (5) o troquel para o molde, (6) o  
20 maço inferior, (7) a placa base, (8) e (9) o gerador de ultra-sons e o controle do aparelho. Os números de referência utilizados referem-se exclusivamente à figura 1.

Na ação de ultra-sons deverá manter-se uma frequência de 1 kHz a 2 MHz, preferivelmente de 15 a 40 kHz. A duração da ação de ultra-sons deverá ocorrer até que alcance um amolecimento do polímero (C). Isto obtém-se preferivelmente em  
25 um período de alguns segundos, de modo especialmente preferido em um período

de 0,1 a 5 segundos, preferivelmente de 0,5 a 3 segundos.

Mediante a ação de ultra-sons e da força ocorre uma transmissão de energia uniforme, mediante o qual se alcança uma sinterização rápida e homogênea da mistura. Mediante isto obtêm-se formas farmacêuticas com resistência ao  
5 rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente de pelo menos 500 N e que, portanto, não podem ser pulverizadas.

Antes que seja realizado o molde, depois do processo de mistura pode ocorrer uma granulação da mistura, pelo qual o granulado resultante disto é moldado com a ação de ultra-sons e força para obter a forma farmacêutica, como  
10 comprimidos.

A granulação pode ser realizada em máquinas e aparelhos conhecidos pelo perito.

Se a granulação for realizada como granulação por via úmida, como líquidos de granulação podem-se utilizar água ou dissoluções aquosas, por exemplo,  
15 etanol/água ou isopropanol/água.

A mistura ou o granulado resultante desta também pode se submeter a uma extrusão por fusão para um molde adicional, fundindo a mistura com a ação de ultra-sons e a força e extraíndo-se, a seguir, por boquilhas. Os cordões assim obtidos ou o cordão assim obtido pode ser isolado com ajuda de dispositivos conhecidos no  
20 comprimento desejado. Além disso, as peças brutas assim isoladas podem ser tratadas, conforme o caso, com ação de ultra-sons e a força para obter a forma final.

O molde final para obter a forma farmacêutica ocorre preferivelmente com a aplicação de força nas formas correspondentes.

As peças brutas anteriormente descritas também podem ser produzidas de  
25 acordo com um procedimento de calandragem no qual a mistura ou os granulados

produzidos a partir desta plastificam-se em um primeiro momento, por meio da ação de ultra-sons e de força e são extrusados por uma boquilha correspondente. Estes produtos de extrusão moldam-se a seguir entre dois roletes de molde que giram em direções opostas para obter a forma definitiva, preferivelmente com a força.

5            Como mencionado anteriormente, o molde ocorre para obter a forma final da forma farmacêutica mediante o uso de uma mistura que compreende a substância (A) e o polímero (C) com uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N, preferivelmente de pelo menos 500 N, preferivelmente na forma de pó, mediante compressão direta com a força, de modo que sobre esta mistura prevê-se uma ação  
10 de ultra-sons durante ou depois da ação de força. A força é, no máximo, a força utilizada normalmente para moldar formas farmacêuticas, como comprimidos, ou para comprimir granulados para obter a forma final correspondente.

Os comprimidos produzidos de acordo com a invenção também podem ser comprimidos de várias camadas.

15            No caso de comprimidos de várias camadas, pelo menos a camada que contém a substância (A) submete-se a uma ação de ultra-sons e à ação de força.

A força necessária correspondente sobre a mistura também pode ser aplicada com ajuda de roletes de prensa extrusora ou roletes de calandragem. O molde das formas farmacêuticas ocorre preferivelmente mediante prensagem direta de uma  
20 mistura em pó a partir dos componentes da forma farmacêutica ou correspondentes granulados formados a partir da mesma, ocorrendo a ação de ultra-sons preferivelmente durante ou antes do molde. Esta ação ocorre enquanto o polímero (C) encontra-se amolecido, que normalmente consegue-se em menos de 1 segundo até no máximo 5 segundos.

25            Variante de procedimento 4:

No caso desta variante de procedimento para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção tratam-se os componentes (A), (C) e, conforme o caso, (D) e os adjuvantes (B), conforme o caso, presentes, como antioxidantes, plastificantes e/ou adjuvantes de liberação sustentada com ajuda de  
5 uma prensa extrusora de roletes planetários para obter a forma farmacêutica de acordo com a invenção.

As prensas extrusoras de roletes planetários são conhecidas e descrevem-se amplamente, entre outros, em Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I (1989) "Grundlagen" no capítulo 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", páginas 4 a 6. A  
10 descrição correspondente incorpora-se no presente documento como referência e serve como parte da presente publicação.

A seguir, explica-se o uso de uma prensa extrusora de roletes planetários no procedimento de acordo com a invenção mediante as figuras 2 e 3. Estas explicações são somente a título de exemplo e não limitam as idéias gerais da  
15 invenção.

A figura 2 mostra a seção de uma prensa extrusora de roletes planetários e a figura 3 mostra o modo de ação da prensa extrusora de roletes planetários.

Na figura 2 representa-se uma prensa extrusora de roletes planetários que pode ser utilizada de acordo com o procedimento da invenção. Esta prensa  
20 extrusora apresenta essencialmente uma árvore 1 que é configurada, com relação à direção de transporte da mistura que será extrusada dos componentes anteriormente explicados, em um primeiro momento como parafuso 5 de entrada e ainda como parafuso 3 central da prensa extrusora de roletes planetários. Ao redor do parafuso 3 central encontram-se dispostos preferivelmente de três a sete  
25 parafusos 4 planetários, que estão rodeados novamente por uma camisa na forma

de uma carcaça 6.

Com referência à figura 2, na prensa extrusora de roletes planetários a extrusão da composição que será utilizada no procedimento de acordo com a invenção para produzir uma forma de administração farmacêutica realiza-se preferivelmente como a seguir, em uma prensa extrusora de roletes planetários. Como representado pela seta 2, os componentes a serem extrusados dosam-se mediante a unidade 7 de dosagem na zona do parafuso 5 de entrada e devido à sua rotação transportam-se (acionamento não representado) na direção do parafuso 3 central. O perito entende que na zona do parafuso de entrada é possível uma mistura das substâncias de partida (componentes). Mas também é possível misturar previamente os componentes da forma farmacêutica e dosar esta mistura por meio da unidade 7 de dosagem na zona do parafuso 5 de entrada. Na zona de entrada da prensa extrusora de roletes planetários transporta-se a mistura. Mediante o aquecimento até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C) funde-se a mistura e ali, na zona do parafuso central, ou seja, na zona de extrusão, transporta-se, homogeniza-se, comprime-se e compacta-se adicionalmente a mistura fundida mediante a ação conjunta do parafuso 3 central e dos parafusos 4 planetários, e é extrusado pela boquilha 8 como cordão de extrusão ou cordões de extrusão, dependendo de quantos orifícios apresentar a boquilha. Pode-se escolher livremente a geometria da boquilha ou a geometria dos orifícios. Assim sendo, a boquilha ou os orifícios podem apresentar uma seção transversal redonda, oblonga ou oval, de modo que a seção transversal redonda apresenta preferivelmente um diâmetro de 0,1 mm a 15 mm, a seção transversal oblonga preferivelmente uma dilatação longitudinal máxima de 21 mm e uma dilatação transversal de 10 mm. A boquilha de extrusão também pode ser configurada como boquilha de ranhura.

Preferivelmente, a boquilha ou os orifícios têm uma seção transversal redonda, oval ou oblonga. Tanto a camisa 6 da prensa extrusora de roletes planetários que será utilizada de acordo com a invenção quanto o parafuso central podem ser aquecidos ou resfriados. A atemperação correspondente, ou seja, o aquecimento ou resfriamento, ajusta-se de modo que a mistura a ser extrusada apresente pelo menos uma temperatura média correspondente à temperatura de amolecimento do componente (C) e não fica acima de uma temperatura na qual podem ocorrer danos à substância a ser tratada. A temperatura da mistura a ser extrusada ajusta-se preferivelmente abaixo de 180°C, preferivelmente abaixo de 150°C, mas pelo menos acima da temperatura de amolecimento do componente (C). Os números de referência utilizados referem-se exclusivamente às figuras 2 e 3.

Depois da extrusão da mistura fundida e, conforme o caso, do resfriamento do cordão extrusado ou dos cordões extrusados, ocorre uma trituração do produto de extrusão que não é representada na figura 2. Esta trituração pode ser realizada preferivelmente cortando o produto de extrusão por meio de facas móveis ou rotatórias, cortadoras de jato de água, arames, facas ou com ajuda de cortadoras laser.

Conforme o caso, depois de um resfriamento adicional do produto de extrusão triturado, que preferivelmente apresenta-se em discos, ocorre, conforme o caso, uma transformação na forma final da forma farmacêutica, de modo que, quando é necessário, ocorre novamente uma ação de calor.

Este modelo, por exemplo, para obter comprimidos, pode ser realizado de modo que o produto de extrusão plástico molda-se mediante prensagem com ajuda de dois roletes acionados em direção contrária, com, preferivelmente, depressões dispostas de frente entre si para a plastificação na superfície do rolete, cuja

realização determina a forma dos comprimidos.

Também é possível moldar, a partir dos produtos de extrusão isolados, os comprimidos, em cada caso, com ajuda de um troquel, conforme o caso, aquecido e pelo menos um molde para dar forma. Para tanto, podem-se utilizar, preferivelmente, os granulados cilíndricos obtidos depois da trituração do cordão extrusado. Além de serem prensados para obter comprimidos, estes granulados ou outras formas multiparticuladas obtidas, como grânulos ou esferas, também podem ser colocadas em cápsulas para serem utilizadas como forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção.

Em outra forma de realização preferida, os cordões extrusados mediante vários orifícios da boquilha de extrusão podem ser ligados, conforme o caso, depois do seu resfriamento mediante entrelaçamento ou enlaçamento correspondente a uma fabricação de corda para obter um cordão mais grosso em comparação com os cordões extrusados individuais. Este cordão pode ser tratado posteriormente, conforme o caso, mediante aplicação de dissolventes adequados ou mediante aquecimento até o ponto de amolecimento do polímero (C) e, conforme o caso, eliminação do dissolvente correspondente à trituração anteriormente explicada e conformação de um cordão individual.

A figura 3 mostra uma seção transversal da prensa extrusora de roletes planetários. Ao redor do parafuso 3 central giratório encontram-se dispostos pelo menos três parafusos 4 planetários, no caso mostrado 6, cujos flancos 41 atuam conjuntamente, de um lado, com os flancos 31 do parafuso 4 central, e, do outro lado, com os flancos 61 da camisa 6 da prensa extrusora de roletes planetários. Mediante o giro do parafuso 3 central e o rolamento dos flancos respectivos, giram os parafusos 4 planetários em cada caso como esclarecido com a seta 42, ao redor

do seu próprio eixo, e com a seta 43, ao redor do parafuso 4 central. Assim, provoca-se a compressão ou compactação pretendida de acordo com a invenção da mistura de componentes que será utilizada de acordo com a invenção das formas farmacêuticas produzidas de acordo com a invenção. Os números de referência  
5 utilizados referem-se exclusivamente às figuras 2 e 3.

Sempre que for necessário, a prensa extrusora de roletes planetários a ser utilizada poderá apresentar não somente uma zona de extrusão, mas pelo menos outra para também poder desgaseificar, conforme o caso, a mistura a ser extrusada.

O procedimento de acordo com a invenção pode ser realizado de modo  
10 descontinuo ou contínuo, preferivelmente de modo contínuo.

Variante de procedimento 5:

Para realizar esta variante para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção tratam-se pelo menos os componentes (A), (C) e, conforme o caso, (D) e os adjuvantes (B) presentes, conforme o caso, como antioxidantes,  
15 plastificantes e/ou adjuvantes de liberação sustentada, acrescentando um dissolvente para o componente (C), ou seja, para o ou os polímeros (C), para obter a forma farmacêutica.

Para tanto, misturam-se os componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e o componente (D), presente, conforme o caso, e a mistura de formulação resultante,  
20 após acrescentar o dissolvente e, conforme o caso, uma granulação, molda-se para obter a forma farmacêutica.

A mistura dos componentes (A), conforme o caso, (B), (C) e, conforme o caso (D) ocorre em um dispositivo de mistura conhecido pelo perito. O aparelho de mistura pode ser, por exemplo, uma misturadora de roletes, misturadora com  
25 agitação, misturadora-cortadora ou misturadora forçada.

A adição do dissolvente para o polímero (C) ocorre pelo menos em quantidades tais que a mistura de formulação umedece-se uniformemente.

Como dissolventes para o polímero (C) são adequados preferivelmente dissolventes aquosos, como água, misturas de água e álcoois alifáticos, preferivelmente álcool com C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, ésteres, éteres, hidrocarbonetos, de modo especialmente preferido água destilada, álcoois de cadeia curta, como metanol, etanol, isopropanol, butanol, ou soluções de álcool aquosas.

A adição do dissolvente ocorre preferivelmente com agitação. A seguir, seca-se a massa uniformemente umedecida. A secagem ocorre preferivelmente mediante ação térmica a temperaturas às quais se pode excluir uma descoloração da massa. Esta temperatura pode ser determinada mediante ensaios preliminares simples.

Antes ou depois da secagem, a massa pode ser dividida em massas parciais que correspondem preferivelmente, em cada caso, à massa de uma unidade da forma farmacêutica. As massas correspondentemente secas moldam-se então para obter a forma farmacêutica.

Preferivelmente, isto é feito com o uso de prensas para comprimidos.

Também é possível realizar o umedecimento da mistura de formulação de tal modo que antes da adição do dissolvente, a mistura de formulação, preferivelmente dividida em forma de massas parciais, seja dispersada em um agente de dispersão líquido com agitação e então seja acrescentado o dissolvente. O componente de polímero (C) não é solúvel no agente de dispersão, que deve ser miscível em dissolvente.

Como agentes de dispersão são adequados preferivelmente dissolventes hidrófilos, como álcoois alifáticos, cetonas e ésteres. Utilizam-se preferivelmente os álcoois de cadeia curta.

Alternativamente, o umedecimento da mistura de formulação também pode ser realizado de modo que o dissolvente possa ser incorporado como espuma na mistura de formulação. Preferivelmente, produz-se uma espuma de dissolvente deste tipo com ajuda de uma misturadora com um alto número de revoluções, preferivelmente com a adição de estabilizadores de espuma habituais. Por exemplo, como estabilizadores são adequados polímeros hidrófilos como, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose.

Preferivelmente, a espuma também é incorporada na mistura de formulação mediante agitação, obtendo-se com isso, preferivelmente, uma massa granulada.

A massa granulada seca-se antes ou depois da sua divisão em massas parciais, que correspondem preferivelmente à massa de uma unidade da forma farmacêutica, e, a seguir, molda-se para obter a forma farmacêutica.

A secagem e o molde podem ocorrer preferivelmente como indicado anteriormente. O procedimento de acordo com a invenção também pode ser realizado de modo que seja acrescentado tanto dissolvente à mistura de formulação que forme uma pasta moldável.

Uma pasta deste tipo pode ser dividida em massas parciais antes ou depois da sua secagem, que pode ser realizada como explicado anteriormente, e as massas secas moldam-se ou transformam-se, conforme o caso, depois de uma distribuição adicional, em cada caso, em uma massa correspondente à massa de uma unidade da forma farmacêutica para obter a forma farmacêutica.

Neste sentido, é possível preparar as massas parciais na forma de cordões que podem ser gerados com ajuda de uma peneira ou um moldador de cordões. Os cordões secos isolam-se preferivelmente e moldam-se para obter a forma farmacêutica. Este molde ocorre preferivelmente com ajuda de uma prensa para

comprimidos, com o uso de roletes de molde ou com fitas de molde dotadas de roletes.

Também é possível tratar a pasta para obter uma forma plana e troquelar a forma farmacêutica a partir da forma seca.

5 De forma vantajosa, a pasta trabalha-se com ajuda de uma prensa extrusora, gerando-se estes cordões ou esta forma plana dependendo da configuração da extrusão, as quais são isoladas mediante estampagem, corte ou troquelado. As massas parciais isoladas podem ser moldadas ou deformadas, como explicado anteriormente, para obter a forma farmacêutica. O perito conhece dispositivos  
10 correspondentes.

Neste sentido, o procedimento de acordo com a invenção pode ser realizado de forma contínua ou descontínua.

Também é possível acrescentar à mistura de formulação tanto dissolvente que pelo menos seja dissolvido o componente (C) de polímero. Uma dissolução  
15 deste tipo ou dispersão / suspensão trabalha-se preferivelmente para obter uma forma plana, utilizando preferivelmente uma prensa extrusora com uma boquilha plana, ou colocando a dissolução sobre uma base plana, lisa.

Depois da secagem, como indicado anteriormente, as formas farmacêuticas podem ser obtidas a partir das formas planas mediante troquelagem ou  
20 calandragem. Também é possível tratar a dissolução, como indicado anteriormente, para obter cordões e isolá-los, preferivelmente depois da sua secagem, e moldá-los para obter a forma farmacêutica.

Alternativamente, a dissolução também pode ser dividida em tais quantidades parciais que correspondem, em cada caso, à massa de uma unidade de forma  
25 farmacêutica depois da secagem, utilizando já preferivelmente para tanto moldes

que correspondem à forma de uma unidade da forma farmacêutica.

Se a dissolução for dividida em quantidades parciais quaisquer, as quantidades parciais, conforme o caso, poderão ligar-se novamente depois da secagem e moldar-se para obter a forma farmacêutica como, por exemplo, encher  
5 uma cápsula ou ser prensada para obter um comprimido.

Preferivelmente, as misturas de formulação misturadas com o dissolvente tratam-se a temperaturas de 20°C a 40°C, não sendo aplicada nenhuma temperatura superior, exceto na secagem para eliminar o dissolvente e o agente dispersante presente, conforme o caso. A temperatura para a secagem deve ser escolhida  
10 abaixo da temperatura de decomposição dos componentes. Conforme o caso, após o molde para obter a forma farmacêutica, pode-se realizar novamente uma secagem de forma correspondente à secagem anteriormente descrita.

Também são possíveis combinações de etapas de procedimentos individuais das variantes de procedimento anteriores para produzir a forma farmacêutica de  
15 acordo com a invenção.

A forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção apresenta uma liberação controlada do princípio ativo. Deste modo, ajusta-se preferivelmente para uma administração a pacientes de duas vezes por dia.

A forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção pode apresentar  
20 uma ou várias substâncias (A) pelo menos parcialmente em uma forma também retardada, podendo-se obter um retardo com ajuda de materiais e procedimentos habituais conhecidos pelo perito, como, por exemplo, mediante a integração da substância em uma matriz de liberação sustentada ou mediante a aplicação de uma ou várias coberturas de liberação sustentada. A liberação da substância deve ser  
25 controlada de modo que mediante a adição dos materiais de liberação sustentada

não prejudique a dureza.

A liberação controlada da forma farmacêutica obtida de acordo com a invenção obtém-se preferivelmente mediante a integração da substância em uma matriz. Os adjuvantes que servem como materiais da matriz controlam a liberação.

- 5 Os materiais da matriz podem ser, por exemplo, materiais hidrófilos que formam géis, a partir dos quais a liberação ocorre principalmente mediante difusão, ou podem ser materiais hidrófobos, a partir dos quais a liberação do princípio ativo ocorre principalmente mediante difusão fora dos poros da matriz.

- Como materiais da matriz podem-se utilizar materiais hidrófilos, fisiologicamente compatíveis, conhecidos pelo perito. Preferivelmente, utilizam-se como materiais da matriz hidrófilos polímeros, de modo especialmente preferido éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas. Utilizam-se de modo muito especialmente preferido como materiais de matriz etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, ácido  
10 poli(met)acrílico e/ou seus derivados, como seus sais, amidas ou ésteres.  
15

- Também preferem-se materiais da matriz de materiais hidrófobos, tais como polímeros hidrófobos, ceras, graxas, ácidos graxos de cadeia longa, álcoois graxos ou ésteres ou éteres correspondentes ou suas misturas. Utilizam-se de modo especialmente preferido como materiais hidrófobos, mono ou diglicéridos de ácidos  
20 graxos C12-C30 e/ou álcoois graxos C12-C30 e/ou ceras ou suas misturas.

Também é possível utilizar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados como materiais da matriz.

- Além disso, inclusive também podem servir os componentes (C) e o componente (D), presente, conforme o caso, que servem para obter a resistência ao  
25 rompimento necessário de acordo com a invenção de pelo menos 400 N, como

materiais adicionais da matriz.

Se a forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção estiver prevista para a aplicação oral, também pode apresentar preferivelmente uma cobertura resistente aos sucos gástricos, que se dissolve em função do pH do meio de liberação. Mediante esta cobertura pode-se conseguir que a forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção passe pelo trato gástrico de forma não dissolvida e o princípio ativo seja liberado somente no trato intestinal. Preferivelmente, dissolve-se a cobertura resistente aos sucos gástricos em um pH entre 5 e 7,5.

O perito conhece materiais e procedimentos correspondentes para a liberação sustentada de princípios ativos, bem como para aplicação de coberturas resistentes aos sucos gástricos, por exemplo, a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A descrição bibliográfica correspondente acrescenta-se no presente documento como referência e serve como parte da revelação.

Nas formas farmacêuticas obtidas de acordo com a invenção determina-se a resistência ao rompimento de acordo com o método de medição exposto, comprovando-se também as formas farmacêuticas diferentes dos comprimidos.

Para determinar a resistência ao rompimento da forma farmacêutica de acordo com a invenção produzem-se formas farmacêuticas, preferivelmente comprimidos, com diâmetro de 10 mm e altura de 5 mm.

Com estas formas farmacêuticas, preferivelmente comprimidos, determina-se a resistência ao rompimento da forma farmacêutica de acordo com o método para

determinar a resistência ao rompimento de comprimidos, publicado na Farmacopéia Européia 1997, páginas 143 e 144, método nº 2.9.8., usando o equipamento enumerado a seguir. Como equipamento para a medição utiliza-se uma máquina de ensaio de materiais de Zwick "Zwick Z 2.5", uma máquina de ensaio de materiais com  $F_{\text{máx.}}$  2,5 kN, com um curso transversal de, no máximo, 1150 mm, que deve ser ajustado mediante uma estrutura com ajuda de uma coluna e um parafuso, uma zona de trabalho livre atrás de 100 mm e uma velocidade de comprovação ajustável entre 0,1 e 800 mm/min. E um software: testControl. Para a medição utiliza-se um molde de pressão com peças acrescentadas que podem ser parafusadas e um cilindro (diâmetro de 10 mm), um sensor de forças  $F_{\text{máx.}}$  1 kN, diâmetro de 8 mm, classe 0,5 a partir de 10 N, classe 1 a partir de 2 N de acordo com a norma ISO 7500-1, com certificado de comprovação do fabricante M de acordo com a norma DIN 55350-18 (força bruta de Zwick  $F_{\text{máx}}$  1,45 kN) (todos os equipamentos da empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha), com o número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para a máquina de ensaio, o número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para o sensor de forças, o número de pedido BO 70000 S06 para o dispositivo de centralizar.

A figura 4 mostra a medição da resistência ao rompimento de um comprimido, especialmente o dispositivo (6) de ajuste utilizado para tanto do comprimido (4) antes e durante a medição. Para tanto, o comprimido (4) coloca-se entre a placa (1) de compressão superior e a placa (3) de compressão inferior do dispositivo, não mostrado, para a aplicação da força com ajuda de dois dispositivos de retenção de duas peças, que, em cada caso, se ligam fixamente (não mostrado) às placas de compressão superior e inferior após o ajuste da distância (5) necessária para o alojamento e para a centralização do comprimido a ser medido. Para ajustar a

distância (5), os dispositivos de retenção de duas peças podem, em cada caso, mover-se sobre a placa de compressão, sobre a qual estão dispostos, de modo horizontal, para fora ou para dentro. Os números de referência utilizados referem-se exclusivamente à figura 4.

- 5 Os comprimidos também classificam-se como resistentes ao rompimento no caso de uma determinada ação de força, para aqueles nos quais não pode ser observado nenhum rompimento, mas eventualmente ocorre uma deformação plástica do comprimido por ação da força.

A seguir, explica-se a invenção por meio de exemplos. Estas explicações são  
10 somente um exemplo e não limitam o ensinamento geral da invenção.

Em uma série de exemplos utilizou-se cloridrato de diltiazem, cloridrato de verapamilo e carbamazepina como produtos ativos (substância (A)).

Exemplo 1:

Componentes	Por comprimido	Mistura total
Diltiazem HCl	90,0 mg	720 mg
Poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	154,2 mg	1233,6 mg
Peso total	244,2 mg	1,9536 g

Todos os outros componentes misturam-se em uma misturadora de queda  
15 livre. Uma ferramenta para a elaboração de comprimidos com maço superior, maço inferior e matriz para comprimidos com 10 mm de diâmetro e raio de curvatura de 8 mm aqueceu-se em um armário de calor a 80°C. Mediante a ferramenta aquecida prensaram-se, em cada caso, 300 mg de mistura de pó, mantendo-se a pressão de

prensagem durante pelo menos 15 s mediante a retenção da ferramenta de elaboração de comprimidos em um torno.

A resistência ao rompimento dos comprimidos determinou-se mediante o método indicado com o equipamento indicado. Para uma força de 500 N, não surgiu  
5 nenhum rompimento dos comprimidos.

Os comprimidos não podiam ser triturados com um martelo. Tampouco era possível com ajuda de um morteiro e mão de morteiro.

A liberação *in vitro* do princípio ativo do preparado determinou-se no equipamento de agitação de pás planas de acordo com a Farmacopéia Européia  
10 (pás com chumbo). A temperatura do meio de liberação foi de 37°C e a velocidade de rotação do agitador de 50 rpm. Para iniciar o exame, proporcionou-se cada tablete em 900 ml de suco intestinal artificial, em cada caso, com pH de 1,2. Após 30 minutos, aumentou-se o valor de pH a 2,3, mediante a adição de lixívia, após mais 90 minutos, a um pH de 6,4 e novamente após mais 60 minutos a um pH de 7,2. A  
15 quantidade liberada de princípio ativo que em um instante de tempo encontra-se no dissolvente determinou-se mediante espectrofotometria em 236 nm em recipientes de 2 mm.

Tempo	Quantidade liberada
30 min	12 %
240 min	43 %
480 min	63 %
600 min	71 %
720 min	77 %

Exemplo 2:

De forma análoga ao exemplo 1, produziram-se comprimidos oblongados com

diâmetro de 9 mm e extensão longitudinal de 20 mm com a seguinte composição:

Componentes	Por comprimido	Mistura total
Verapamil HCl	240,0 mg	1920 mg
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	411,4 mg	3291,2 mg
Peso total	651,4 mg	4,2112 g

A resistência ao rompimento dos comprimidos determinou-se de acordo com o método indicado com ajuda do equipamento indicado. Com força de 500 N, os comprimidos não podem ser quebrados.

- 5 A liberação *in vitro* do princípio ativo determinou-se de forma análoga ao exemplo 1 (detecção por ultravioletas a 279 nm) e foi a seguinte:

Tempo	Quantidade liberada
30 min	6 %
240 min	20 %
480 min	30 %
600 min	35 %
720 min	39 %

Exemplo 3:

De forma análoga ao exemplo 1, produziram-se comprimidos redondos com diâmetro de 20 mm e com a seguinte composição:

Componentes	Por comprimido	Mistura total
Carbamazepina	600 mg	4800 mg
poli(óxido de	1028,5 mg	8228,0 mg

etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)		
Peso total	1628,5 mg	13,028 g

A resistência ao rompimento dos comprimidos determinou-se de acordo com o método indicado com ajuda do equipamento indicado. Com a aplicação de uma força de 500 N não ocorreu nenhum rompimento dos comprimidos.

- A liberação *in vitro* do princípio ativo determinou-se de forma análoga ao exemplo 1 (detecção por ultravioletas a 285 nm) e foi a seguinte:

Tempo	Quantidade liberada
30 min	1 %
240 min	5 %
480 min	9 %
600 min	11 %
720 min	13 %

**REIVINDICAÇÕES**

1. **“FORMA FARMACÊUTICA”, caracterizado por compreender:**

- uma substância fisiologicamente eficaz (A);
- opcionalmente, um ou vários adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis;
- 5 - um polímero sintético ou natural (C), e
- opcionalmente, uma cera (D) natural, semi-sintética ou sintética,

onde a forma farmacêutica apresenta uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N e, sob condições fisiológicas, depois de 5 horas, libera-se um máximo de 99% da substância (A), onde a forma farmacêutica não contém cloridrato de tramadol nem cloridrato de oxicodona.

10

2. **“FORMA FARMACÊUTICA”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que não contém nenhuma substância psicotropicamente ativa.**

3. **“FORMA FARMACÊUTICA”, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que apresenta uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N.**

15

4. **“FORMA FARMACÊUTICA”, de acordo com uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que se apresenta na forma de comprimido.**

5. **“FORMA FARMACÊUTICA”, de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que se apresenta de forma multiparticulada, onde as partículas individuais apresentam uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N.**

20

6. **“FORMA FARMACÊUTICA”, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que as partículas colocam-se em cápsulas ou prensam-se para obter comprimidos.**

25

7. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que o polímero (C) seleciona-se do grupo formado por poli(óxido de alquilenos), polietileno, polipropileno, poli(cloreto de vinila), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, seus copolímeros e suas misturas.

5        8. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que o polímero (C) é um poli(óxido de alquilenos), selecionado do grupo formado por poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), seus copolímeros e suas misturas.

9. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 7 ou 8,  
10 **caracterizada pelo** fato de que o polímero (C) apresenta peso molecular médio em viscosidade de pelo menos  $0,5 \cdot 10^6$  g/mol.

10. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com as reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que compreende uma área tubular (82) e um núcleo (83) na mesma, onde a área tubular (82) encontra-se ligada sem costura ao núcleo e o  
15 material que forma a área tubular (82) e o material que forma o núcleo (83) apresentam essencialmente a mesma composição química, mas diferente morfologia.

11. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada pelo** fato de que o material que forma a área tubular (82) e o material  
20 que forma o núcleo (83) apresentam diferentes propriedades óticas.

12. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizada pelo** fato de que a espessura da camada da área tubular (82) flutua entre 0,1 e 4 mm.

13. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações  
25 anteriores, **caracterizada pelo** fato de que o seu volume aumenta em no máximo

20% depois do armazenamento, por pelo menos 12 horas, a uma temperatura de 20°C, abaixo da variação de fusão da mistura dos componentes (A), (C), opcionalmente o componente (B) e opcionalmente o componente (D).

14. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de pelo menos uma cera (D), com ponto de amolecimento de pelo menos 50°C.

15. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizada pelo** fato de que a cera (D) é cera de carnaúba ou de abelhas.

16. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a substância (A) apresenta-se em uma matriz de liberação retardada.

17. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada pelo** fato de que a matriz de liberação retardada compreende o polímero (C) e/ou a cera (D), opcionalmente presente, como material de matriz de liberação retardada.

18. **“FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a substância (A) é um fármaco selecionado do grupo que é composto por agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema digestivo e do metabolismo; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sangue e de órgãos hematopoiéticos; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema cardiovascular; agentes dermatológicos; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do aparelho geniturinário e hormônios sexuais; preparados hormonais sistêmicos; excluídos hormônios sexuais e insulinas; agentes anti-infecciosos para uso sistêmico; agentes antineoplásicos e imunomoduladores; agentes para o tratamento e a prevenção de

doenças musculares e do sistema ósseo; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do sistema nervoso; agentes antiparasitários, inseticidas e repelentes; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças do trato respiratório; agentes para o tratamento e a prevenção de doenças dos órgãos sensoriais; produtos dietéticos em geral e agentes radioterapêuticos.

19. **“PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 18, **caracterizado pelo** fato de que compreende as seguintes etapas:

(a) misturar os componentes (A), (C), opcionalmente o componente (B) e opcionalmente o componente (D);

(b) opcionalmente, pré-moldar a mistura obtida na etapa (a), de preferência mediante a aplicação de calor e/ou força na referida mistura, onde preferentemente a quantidade de calor fornecido não consegue aquecer o componente (c) até o seu ponto de amolecimento;

(c) solidificar a mistura mediante a aplicação de calor e/ou força na referida mostra, onde o calor é fornecido durante e/ou antes da aplicação de força e a quantidade de calor fornecido consegue aquecer o componente (c) pelo menos até o seu ponto de amolecimento;

(d) opcionalmente, fragmentar a mistura solidificada;

(e) opcionalmente, moldar a forma farmacêutica, e

(f) opcionalmente, cobri-la com uma cobertura de película.

20. **“PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que na etapa (c) utiliza-se uma extrusora de duplo parafuso ou uma extrusora de cilindros planetários.

21. **"PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA"**, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo** fato de que a etapa (e) realiza-se no estado plastificado da mistura dos componentes (A), (C), opcionalmente o componente (B) e opcionalmente o componente (D).

5        22. **"PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA"**, de acordo com uma das reivindicações de 19 a 21, **caracterizado pelo** fato de que a etapa (c) realiza-se sob o efeito do ultra-som.

23. **"PRODUTO"**, **caracterizado pelo** fato de que se obtém por meio de um procedimento de acordo com uma das reivindicações de 19 a 22.

10       24. **"USO DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE EFICAZ (A) E/OU UM POLÍMERO SINTÉTICO OU NATURAL (C) PARA A ELABORAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA"**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 18, **caracterizado pelo** fato de que serve para a prevenção e/ou o tratamento de uma doença ao evitar uma sobredose da substância fisiologicamente eficaz (A),  
15 especialmente como resultado de uma trituração da forma farmacêutica por meio de ação mecânica.

25. **"USO DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE EFICAZ (A) E/OU UM POLÍMERO SINTÉTICO OU NATURAL (C) PARA A ELABORAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA"**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 18,  
20 **caracterizado pelo** fato de que serve para prevenir uma interrupção espontânea do mecanismo de liberação retardada da substância fisiologicamente eficaz (A), resultado de uma trituração da forma farmacêutica por meio de ação mecânica.

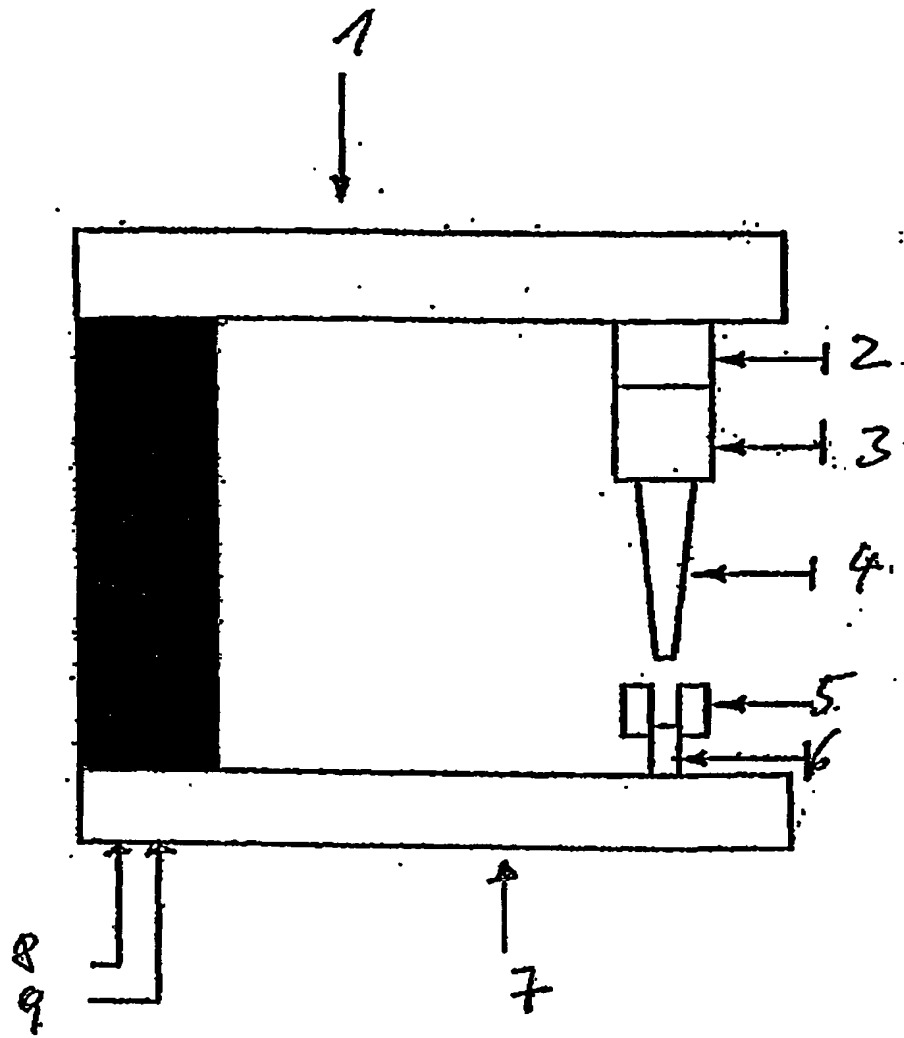
26. **"USO DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE EFICAZ (A) E/OU UM POLÍMERO SINTÉTICO OU NATURAL (C) PARA A ELABORAÇÃO DE UMA  
25 FORMA FARMACÊUTICA"**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 18,

**caracterizado pelo** fato de que serve para a prevenção e/ou o tratamento de uma doença ao evitar uma sobredose da substância fisiologicamente eficaz (A), especialmente como resultado de uma trituração do medicamento por meio de ação mecânica.

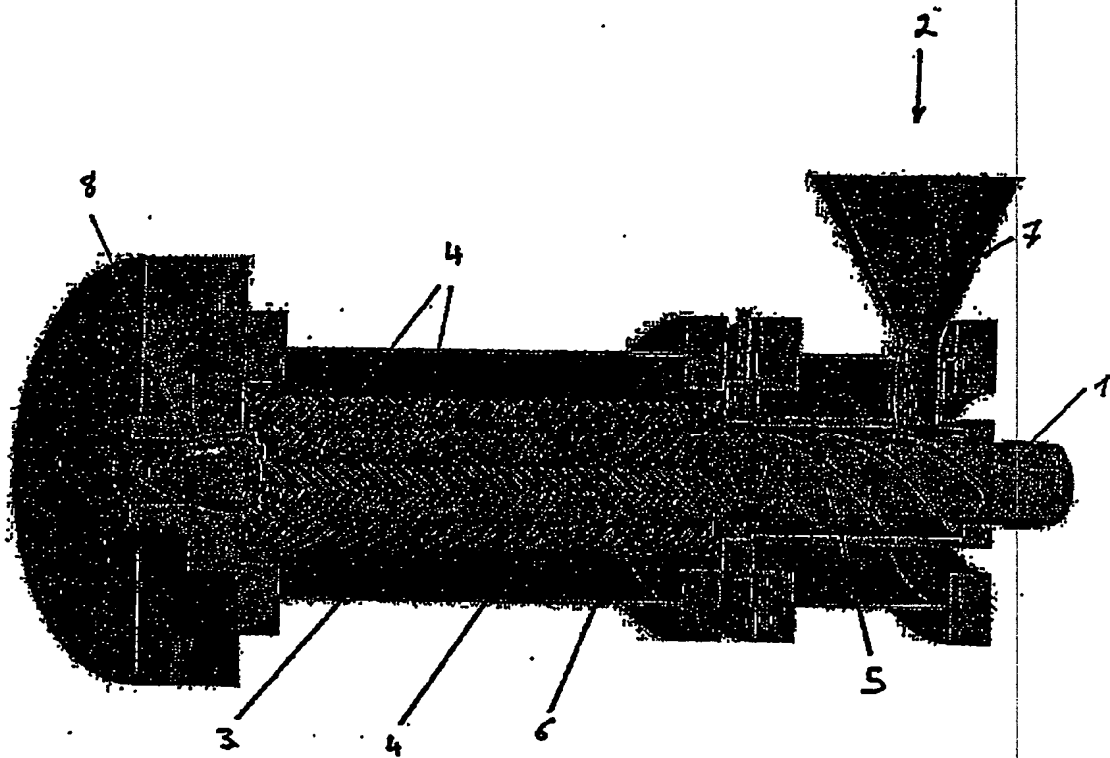
- 5           27. “**USO DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE EFICAZ (A) E/OU UM POLÍMERO SINTÉTICO OU NATURAL (C) PARA A ELABORAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA**”, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 18, **caracterizado pelo** fato de que serve para a prevenção e/ou o tratamento de uma doença ao prevenir uma interrupção espontânea do mecanismo de liberação
- 10   retardada da substância fisiologicamente eficaz (A), resultado de uma trituração do mecanismo por meio de ação mecânica.

28. “**USO DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE EFICAZ (A) E/OU UM POLÍMERO SINTÉTICO OU NATURAL (C) PARA A ELABORAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA**”, de acordo com uma das reivindicações de 24 a 27,
- 15   **caracterizado pelo** fato de que a ação mecânica seleciona-se do grupo formado por trituração, moedura em um morteiro ou com martelo e utilização de aparelhos para pulverizar as formas farmacêuticas usuais.

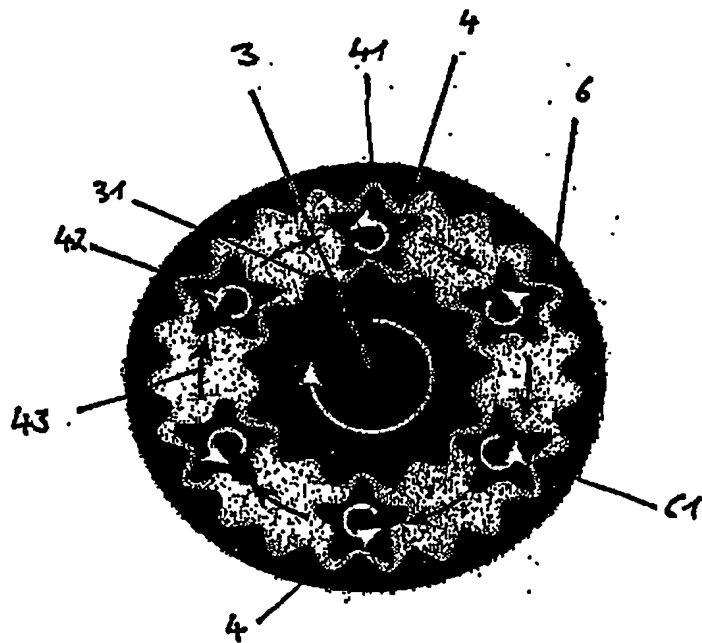
Figur 1



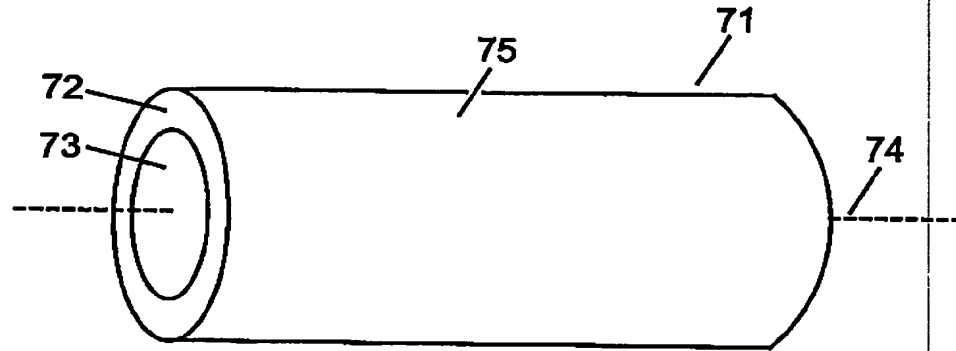
Figur 2



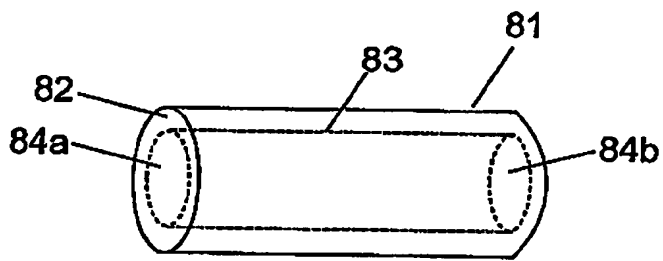
Figur 3



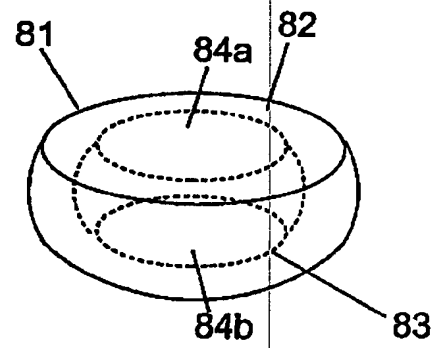
**Figur 4**

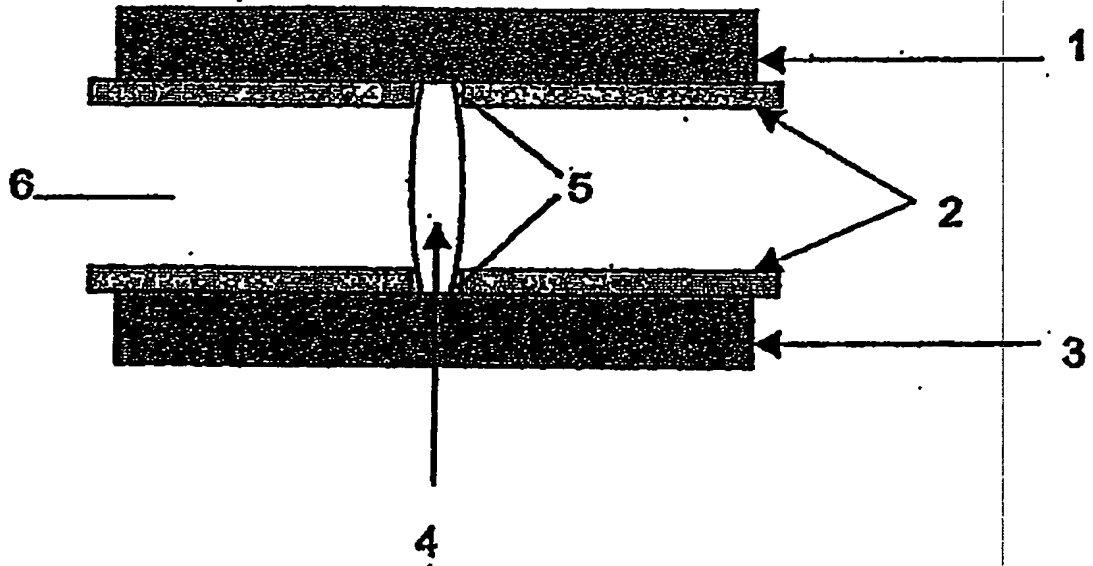
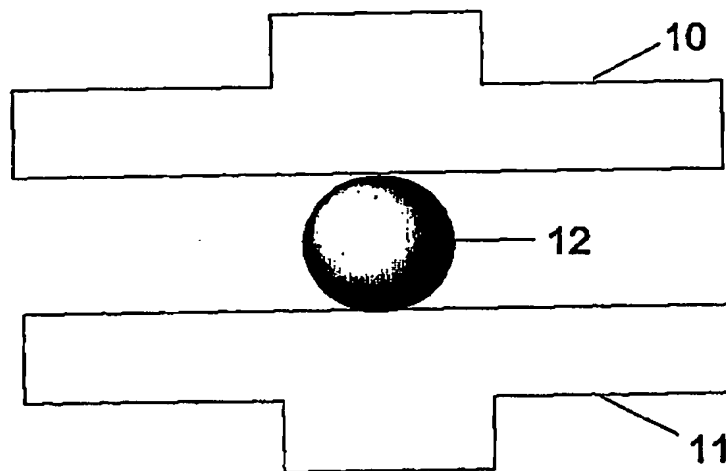


**Figur 5A**



**Figur 5B**



**Figur 6****Figur 7**

**RESUMO**

**“FORMAS FARMACÊUTICAS RESISTENTES AO ROMPIMENTO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA”**. A invenção refere-se a uma forma farmacêutica que compreende uma substância fisiologicamente eficaz (A) com liberação pelo menos

5 parcialmente sustentada, conforme o caso, um ou vários adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis e um polímero sintético ou natural (C), apresentando a forma farmacêutica uma resistência ao rompimento de pelo menos 400 N.